

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

N^o

THÈSE

596

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Claude BERNAILLE

né le 1er Mars 1929 à Château-Thierry (Aisne)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1961

TECHNIQUE DE MESURE DE LA VOLEMIE

A L'AIDE DE L'ALBUMINE RADIO-IDODEE ET DU CHROME RADIO-ACTIF

Etude comparative des deux méthodes

Application à la réanimation médicale

Président - J. HAMBURGER - Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

N^o

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Claude BERNAILLE

né le 1er Mars 1929 à Château-Thierry (Aisne)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

TECHNIQUE DE MESURE DE LA VOLEMIE

A L'AIDE DE L'ALBUMINE RADIO-IDODEE ET DU CHROME RADIO-ACTIF

Etude comparative des deux méthodes

Application à la réanimation médicale

Président - J. HAMBURGER - Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

FAKULTÄT DE MEDICINE DE PARIS

N°

ANNO 1900

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Ouvrage de l'État)

PAR

LE DOCTEUR

en Médecine (Diplôme de l'État)

LE DOCTEUR EN MÉDECINE



UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (A.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — — (Boucicaud)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB. (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale-orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARGIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	LOUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	REMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — (Pitié)	DOMART (A.)
— — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MAQURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELSARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme,

A mes Enfants.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur HAMBURGER

Qui a bien voulu accepter de présider
cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos
remerciements très respectueux.

Au Docteur VALLEE

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse. En reconnaissance de l'aide
qu'il nous a apportée.

A Monsieur le Professeur C. KELLERSHOHN

qui m'a initié aux explorations isotopiques en médecine.

Cette thèse doit beaucoup à tous ceux qui m'ont appris la médecine au cours de mes fonctions hospitalières.

Pendant mon externat : Raymond BERNARD
Pierre ABOULKER
Maurice BARIETY
Jean FACQUET
Jacques BOUSSER
Lucien de GENNES
Jean RAVINA

Pendant mon externat en premier :
Charles DEBRAY

Pendant mon internat :
Henri DESGREZ
Jean-Pierre MAY
Jacques BOURBON
Alain RUBENS-DUVAL
René NADAL
Jacques LEFEBVRE
André LOISEAU
Abel LAFITTE

INTRODUCTION

Calculer avec précision le volume liquidien contenu à l'intérieur des vaisseaux est un problème que bien des physiologistes et médecins ont essayé de résoudre depuis des années. Nul ne saurait contester en effet les services que pourrait rendre une telle détermination. Néanmoins les tentatives faites jusqu'à présent n'ont pas été toujours heureuses et les nombreux déboires ont pu entraîner quelques déceptions.

Le but de ce travail est d'essayer de faire le point des acquisitions les plus récentes dans ce domaine sur un plan essentiellement technique. En médecine, comme en bien d'autres domaines, les problèmes purement techniques conditionnent en grande partie la valeur des travaux. Les résultats fournis par le laboratoire ne doivent pas dispenser d'une critique serrée, basée sur une exacte connaissance des procédés utilisés. Aucun détail ne doit échapper à l'analyse, car si simples que puissent paraître certaines manipulations, elles peuvent entraîner d'importantes répercussions sur les résultats.

Nous analyserons donc les différents aspects de la détermination de la masse sanguine par le chrome et l'iode utilisés comme traceurs radio-actifs et nous essaierons de reconnaître, dans quelle mesure cette étude peut nous renseigner, quelles sont ses limites. Ce n'est qu'en fonction de ces données que nous pourrions entrevoir quelles peuvent être les applications pratiques en réanimation médicale. Le peu d'examen dont nous disposons (40) ne nous permet pas de conclusion. Conscient des limites de cet examen, nous pensons qu'il fournit des résultats forts appréciables et très utiles sur le plan pratique.

LE VOLUME SANGUIN

DEFINITION

Le sang peut être considéré comme une suspension comprenant deux phases :

- une phase solide dispersée constituée par les éléments figurés.
- une phase liquide dispersante constituée par une solution colloïdale : le plasma.

Nous entendrons donc par volume sanguin ou volémie, la quantité de sang circulant à l'intérieur de l'arbre vasculaire artérioveineux.

En réalité le sang a des connections étroites avec l'ensemble hydrique du corps qui comprend deux secteurs :

- le secteur cellulaire, c'est à dire l'eau qui se trouve à l'intérieur des cellules de l'organisme et qui représente normalement 40 à 50 pour 100 du poids corporel.
- le secteur extra-cellulaire qui forme une masse hydrique comprise entre 16 et 22 pour cent du poids corporel à l'état physiologique.

Ce dernier secteur auquel appartient le sang, se répartit en liquide interstitiel qui entoure les cellules et liquide intra-vasculaire. Les vaisseaux comprennent un système artériel et veineux et le système lymphatique.

Une telle schématisation répond à des besoins didactiques et suffit à résoudre bien des problèmes de médecine pratique, mais elle ne correspond pas exactement à la réalité.

Les échanges hydriques entre les différents compartiments de l'organisme sont complexe et font état des étroites relations qui

existent entre ces espaces non hermétiques. La définition même de la volémie, telle qu'on la détermine par les dilutions isotopiques pose des problèmes difficiles, non seulement en pathologie, mais également chez le sujet sain. Aussi, plutôt que de parler de volume sanguin au sens strict, faisant présumer à l'existence d'un contenu vasculaire bien défini, préférons-nous utiliser les termes d'espace globulaire et d'espace plasmatique ou mieux encore d'espace-albumine circulante sans chercher à affirmer la signification exacte de ces espaces de dilution.

INTERET

Les résultats communiqués par les laboratoires nous renseignent sur les concentrations des divers constituants du sang. Mais la quantité totale, absolue d'une substance dans ce compartiment de l'organisme peut varier indépendamment de sa concentration quand intervient une modification de son volume de dilution. En conséquence, la détermination rigoureuse du volume sanguin devrait permettre de mieux interpréter les modifications de concentration d'une substance répartie de façon homogène dans le secteur intra-vasculaire. De plus, en réanimation médicale ou chirurgicale, la connaissance à chaque instant du traitement du volume liquidien intra-vasculaire, d'une façon plus objective que celle fournie par les données cliniques devrait permettre une meilleure correction des troubles hydriques.

En fait, comme nous le verrons, il s'agit là d'un examen encore difficile et long, nécessitant de nombreuses précautions. Les résultats qu'il fournit semblent maintenant d'assez bonne qualité, mais la marge d'erreur inhérente à la technique et au principe même de la méthode n'est pas négligeable. A ces limites techniques s'ajoutent les multiples variations physiologiques dont il faut encore tenir compte lors de l'interprétation des résultats.

HISTORIQUE

Les premiers essais de détermination du volume sanguin semblent remonter à WELKER. Celui-ci essaya de déterminer par saignée et lavage des différents organes, la quantité de sang globale contenue dans une espèce animale donnée.

Les premières tentatives pratiques permettant de mesurer le volume plasmatique chez l'homme semblent remonter à KEITH, ROWNTREE et GERAGHTY qui, en 1915, employaient le rouge vital. Par la suite EVANS et WHIPPLE dès 1920 préconisèrent l'emploi du colorant T 1824. Toutes les tentatives effectuées depuis lors vont reposer sur la même base, la détermination d'un volume liquidien par le principe de dilution. De nombreux auteurs ont étudié les procédés colorimétriques et nous retiendrons surtout en France les noms de CACHERA et BARBIER. Lorsque GRISFELL en 1950 réussit à marquer par l'iode 131 la sérum albumine humaine, il devient vite évident que celle-ci devenait une méthode de mélange facilement identifiable dans le sang circulant.

La mesure du volume globulaire avait déjà été tentée par GREHAUT et QUINQUAND dès 1882 à l'aide de l'oxyde de carbone chez l'animal. HALDANE et SMITH essayèrent en 1900 cette méthode chez l'homme. Il faudra attendre le marquage des hématies par les isotopes par HAHN et HEVESY en 1940 pour généraliser la détermination des volumes globulaires par mesure directe. Après l'utilisation du phosphore 32 et du fer 59, GRAY et STERLING proposèrent en 1950 le marquage des globules rouges au radiochrome 51 qui a supplanté depuis les autres méthodes.

La mesure du volume sanguin total se fait soit indirectement à partir de l'un des espaces précédents et de l'hématocrite, soit par addition des deux volumes plasmatique et globulaire calculés de façon simultanée ou successive.

APPLICATION DU PRINCIPE DE DILUTION A LA MESURE D'UN VOLUME LIQUIDIEN

Si l'on appelle Q, la quantité de substance injectée dans un volume V inconnu et q la quantité de cette même substance dans un millilitre de ce milieu après dilution parfaitement homogène, on a :

$$V = \frac{Q}{q}$$

V est exprimé en millilitres, Q et q sont mesurés avec la même unité intéressée par le processus de dilution.

On conçoit donc immédiatement à quel point le principe de cette méthode est facile et théoriquement rigoureux. Néanmoins l'emploi biologique d'un tel procédé ne manquera pas de compliquer singulièrement le problème.

Deux conditions fondamentales doivent être respectées dans tous les cas au moment de l'examen :

- la substance utilisée doit être choisie de telle sorte elle se répartisse de façon très homogène dans l'espace étudié.
- le produit ne doit pas diffuser en dehors de l'espace assigné, ni être éliminé d'une façon sensible.

La première condition implique une homogénéisation rapide du produit dans le volume étudié avec un taux de dilution mesurable. La seconde condition impose que les molécules de la substance ne puissent pas traverser les parois endothéliales lorsqu'on mesure le contenu intra-vasculaire.

LA DETERMINATION DE LA VOLEMIE PAR LES PROCÉDES NON ISOTOPIQUES

Les procédés diffèrent selon que l'on désire mesurer directement le volume sanguin total, le volume plasmatique ou le volume globulaire.

Mesure directe du volume sanguin total

Une méthode basée sur la dilution des globules après injection d'une quantité donnée de plasma humain normal isotonique a été préconisée il y a quelques années.

L'examen consiste à prélever un échantillon sanguin avant l'injection de plasma puis à effectuer un nouveau prélèvement environ un quart d'heure après.

Dans un millilitre de sang veineux, on mesure avant et après perfusion :

- soit la densité D_1 et D_2
- soit la teneur en hémoglobine Hb_1 et Hb_2
- soit l'hématocrite H_1 et H_2

La volémie V avant l'injection de plasma peut être calculée de la façon suivante :

- Par la technique des densités

d est la densité du plasma, V' le volume après perfusion, v le volume de plasma perfusé :

$$V' = V + v$$

si l'on considère les masses ou poids de ces volumes

$$V'D_2 = VD_1 + vd$$

On peut alors résoudre ce système de 2 équations où les 2 inconnues sont V' et V

$$V'D_2 = (V + v)D_2 = VD_1 + vd$$

$$VD_2 + vD_2 = VD_1 + vd$$

$$V(D_1 - D_2) = v(D_2 - d)$$

$$\text{et } V = v \frac{D_2 - d}{D_1 - D_2}$$

- Par les modifications du taux d'hémoglobine

La quantité d'hémoglobine totale de l'organisme n'ayant pas été modifiée par la perfusion de plasma

$$V \text{ Hb}_1 = V' \text{ Hb}_2$$

$$\text{soit } V \text{ Hb}_1 = (V + v) \text{ Hb}_2$$

$$V \text{ Hb}_1 - V \text{ Hb}_2 = v \text{ Hb}_2$$

d'où

$$V = v \frac{\text{Hb}_2}{\text{Hb}_1 - \text{Hb}_2}$$

- Par la variation de l'hématocrite veineux

Le volume total de globules rouges de l'organisme restant inchangé.

$$V h_1 = V' h_2 = (V + v) h_2$$

$$V h_1 - V h_2 = v h_2$$

$$V = v \frac{h_2}{h_1 - h_2}$$

Ces diverses façons de procéder donnent en fait des résultats grossiers et sont trop critiquables pour avoir des applications pratiques. La nécessité d'obtenir des modifications appréciables de la densité du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite impose la perfusion d'une quantité importante de plasma qui n'est pas sans danger en cas d'hypervolémie. De plus, le temps de l'examen est suffisamment long pour permettre aux mécanismes de défense de l'organisme de s'opposer aux modifications de volume liquidien et perturber ainsi les mesures. A ces reproches, s'ajoutent encore les causes d'erreurs observées dans la plupart des autres méthodes et que nous verrons en détail.

L'absence de précision de ces techniques a conduit pour calculer le volume sanguin total à déterminer séparément les espaces plasmatiques et globulaires et à mesurer indirectement la volémie en se basant sur l'hématocrite.

La mesure directe du volume plasmatique

La méthode par les colorants est la plus employée en pratique.

1 - Le rouge Congo est un colorant colloïdal qui, injecté dans le sang circulant, ne diffuse pas vers les tissus et ne s'élimine que très lentement. Connaissant la quantité de substance injectée, son dosage ultérieur dans le plasma permet de calculer son volume de dilution.

2 - Le bleu d'Evans, T 1824 ou bleu Geigy 536 se fixe sur les molécules d'albumine du plasma en proportions égales et reste par conséquent stable dans la circulation. La quantité de produit utilisée est telle que l'albumine plasmatique est loin d'être saturée. La dose utile est de 10 à 25 milligrammes chez l'adulte. Les mesures de concentration dans le sang se font par photométrie en prenant comme témoin un échantillon sanguin prélevé avant l'injection.

3 - Le bleu Chicago C B ou D 1824 étudié en France par CACHERA et BARBIER en 1942 présente pour la mesure des volumes sanguins des propriétés voisines à celles du bleu Evans notamment sa combinaison à la sérum-albumine.

Les causes d'erreurs particulières à l'emploi des colorants sont assez nombreuses et font que cette méthode s'est vue quelque peu discréditée depuis l'avènement des isotopes et nous en comparerons les résultats ultérieurement. Parmi les causes d'erreurs nous rappellerons l'hémolyse qui n'est pas rare et il faut toujours s'assurer par spectroscopie que le plasma ne contient pas d'hémoglobine. Les souillures par le colorant doivent être soigneusement évitées. En fait ces facteurs d'erreurs se retrouvent à un degré variable avec les autres procédés. Plus spéciales aux méthodes colorimétriques sont l'instabilité relative des densités optiques et la présence d'une hyperlipémie venant perturber les mesures photométriques. La fixation du bleu Geigy sur les molécules d'albumine n'est pas immédiate et de faibles quantités de colorant quittent l'arbre vasculaire. De récentes mesures ont montré cependant que le volume de distribution du T 1824 était le même que celui de l'albumine marquée à l'iode 131 dans les 15 premières minutes. La décroissance du taux de colorant dans le sang est rapide et nécessite plusieurs prélèvements afin de déterminer par extrapolation sa teneur au temps 0.

Les accidents, par contre, sont très rares et les substances non toxiques aux doses utilisées. Cependant une concentration de bleu d'Evans supérieure à 2 milligrammes pour 100 ml peut faire apparaître une teinte bleuâtre des téguments et des sclérotiques. Les doses multiples de bleu Evans sont susceptibles d'entraîner de tels incidents, ne permettant donc pas de répéter l'examen de façon rapprochée.

La méthode à la polyvinylpyrrolidone.

Elle utilise un succédané du plasma, corps à très grosses molécules qui s'élimine très lentement et ne diffuse pas dans les tissus. 2,5 g de subtosan dans une solution à 25 pour cent sont injectés par voie intra-veineuse puis un échantillon de sang est prélevé à l'autre bras. La polyvinylpyrrolidone est dosée dans le plasma. Cette méthode évite les erreurs colorimétriques mais soulève par contre des difficultés de dosage. Quelques rares accidents pulmonaires ont été signalés.

En réalité, toutes les méthodes de mesure du volume plasmatique se heurtent à un écueil majeur, la baisse rapide de la concentration dans le sang circulant du taux de la substance utilisée. Nous verrons cependant que ce phénomène s'observe également avec l'emploi d'albumine marquée. Il semble donc logique d'essayer de mesurer le volume sanguin total de l'organisme.

La mesure directe du volume globulaire.

Elle fut proposée par GREHAUT et QUINQUAND qui utilisaient la fixation de l'oxyde de carbone sur les hématies. Le sujet respire un volume connu de ce gaz, puis celui-ci est dosé dans un millilitre de globules rouges. En réalité, l'oxyde de carbone se fixe également sur la myoglobine et les résultats donnés sont trop élevés par suite de la diffusion de la substance en dehors de l'espace qui lui est assigné.

La dilution parmi les globules du sujet, d'hématies anisogroupes préconisée par ASHBY offre certains inconvénients. Elle oblige à injecter une quantité non négligeable de sang dont il faut convenablement choisir le groupe en fonction du receveur. Le taux de dilution des globules injectés est ensuite apprécié par la méthode de l'agglutination différentielle de réalisation technique délicate.

Si comme nous le reverrons les mesures du volume plasmatique posent encore des problèmes délicats, même avec l'emploi de corps radio-actifs, ceux-ci ont supplanté incontestablement les autres méthodes pour la détermination directe du volume globulaire. Toutes ces méthodes préconisant l'utilisation de substances non radio-actives se heurtent souvent à un inconvénient majeur, la difficulté de les doser avec exactitude lorsque leur taux est faible. La plus grande précision et la relative facilité de détection des traceurs radio-actifs devaient apporter quelques progrès, non pas dans le principe même de la méthode, mais dans sa réalisation pratique. Malgré tout, de grands progrès parallèles ont été réalisés pour les mesures spectrophotométriques et il n'est pas exclu d'observer un retour à l'emploi des substances colorantes ayant des bandes d'absorption bien déterminées. Ces procédés colorimétriques gardent d'ailleurs leurs indications, notamment lorsque l'utilisation des corps radio-actifs est peu recommandable.

La dilution isotopique

Elle tend actuellement à supplanter les méthodes précédentes.

L'emploi du fer radio-actif nécessite la fabrication de globule marqués par l'intermédiaire d'un donneur universel, recevant du fer 55 (la période est de 4 ans) ou du fer 59 (de période 37 jours). Le donneur est soumis à un prélèvement sanguin le 21e jour. Ce sang marqué dont on a préalablement déterminé la radio-activité est injecté au sujet examiné. REEVE et VEALL ont préconisé l'emploi de phosphore 32 (période 14 jours) dont la fixation élective in vitro sur les globules rouges permet leur marquage. Ces isotopes ont fait place de nos jours au radiochrome 51 (période 28 jours) et à l'iode 131 (période 8 jours).

D'une façon générale, les isotopes présentent l'avantage d'être facilement identifiables, et leur activité mesurable avec une grande précision. Leurs inconvénients ne sont cependant pas négligeables. La radio-activité administrée à un organisme vivant constitue toujours un danger mais variable avec la période biologique et la nature du radio-élément. En fait, si l'on se contente de donner des activités de l'ordre de 20 microcuries avec des substances à courtes période, se mesurant en jours, les doses paraissent dépourvues de dangers somatiques si l'on tient compte des contrindications habituelles à l'emploi de ces substances. Encore convient-il de mettre en parallèle les avantages thérapeutiques qui peuvent découler de l'emploi judicieux des isotopes. En effet, le risque immédiat auquel est exposé le malade est souvent tel que le risque lointain lié à l'irradiation de l'organisme paraît négligeable.

Quoiqu'il en soit, les activités doivent être suffisamment grandes pour être mesurables avec exactitude. Les erreurs en rapport avec les mesures des produits radio-actifs sont bien connues et nous ne ferons que les citer : facteur géométrique, fluctuations statistiques, instabilité des installations.

TECHNIQUE DE MESURE DE LA VOLEMIE A L'AIDE DU CHROME 51 ET DE L'IODE 131

Nous avons utilisé pour les mesures de radio-activité un compteur à scintillation courant. Les échantillons liquidiens dont on détermine l'activité sont placés dans des tubes à hémolyse disposés dans un puits à l'intérieur d'un cristal creux. Les impulsions photoélectriques sont transmises à un photomultiplicateur puis à un amplificateur linéaire, un sélecteur d'amplitude et à une échelle de numération à déclenchement manuel.

MESURE DU VOLUME GLOBLAIRE PAR LE RADIOCHROME

La méthode que nous employons est semblable à celle préconisée pour la première fois par STERLING et GRAY.

Le radiochrome produit par réaction n, γ se présente sous forme de chromate de sodium en solution isotonique stérile ($\text{Na}_2 \text{Cr}^{51} \text{O}_4$). Le chrome 51 se désintègre par capture K avec transmutation en vanadium. C'est un émetteur gamma pur avec émission de 8 % de gamma à 0,32 MeV. Il n'y a pas d'émission α ou β . L'activité spécifique du chrome 51 en usage commercial sous forme de radiochromate de sodium varie de 0,3 à 3 millicuries par 0,25 à 1 mg de chrome par solution de 1 ml. Les activités sont suffisantes en pratique pour éviter les réactions toxiques liées à l'utilisation du métal.

Vingt millilitres de sang sont prélevés au patient la veille ou le matin de l'examen. Si le taux d'hématocrite est assez bas, on aura intérêt à collecter un volume supérieur de sang total, afin d'obtenir une quantité équivalente de cellules. Le prélèvement est effectué avec une seringue préalablement rincée à l'héparine et injecté à travers le bouchon en caoutchouc d'un tube à centrifugation parfaitement stérile contenant 2 millilitres d'acide citrate dextrose (A.C.D.) conservé au froid.

Le chrome ($\text{Na}_2 \text{Cr} \text{O}_4$) est ensuite additionné aseptiquement au sang prélevé. Son activité est de 30 à 50 microcuries pour les mesures habituelles.

Le tube à centrifugation placé au bain-marie pendant 45 minutes est doucement agité pour favoriser la fixation du radio-élément par les hématies. Le chrome de valence 4 dans l'anion complexe CrO_4 devient vraisemblablement trivalent à l'intérieur des globules rouges fixé à la globine et incapable de sortir de la cellule. On admet que 70 à 80 % du radio-élément initialement additionné sont fixés par les érythrocytes. L'activité injectée au patient est donc de l'ordre de 20 à 40 microcuries.

Le plasma contenant l'excès de chrome 51 sera décanté après centrifugation. Un triple lavage est réalisé avec un volume de solution chlorurée sodique physiologique égal à celui du plasma enlevé. Toutes ces opérations stériles sont effectuées avec la plus grande douceur.

On ajoute donc une première fois au sang recueilli sur A C D du sérum physiologique jusqu'à 40 ml environ. Le tout est alors centrifugé à 3.000 tours/minutes, soit 31 g. Le sérum est enlevé à l'aide d'une pipette stérile reliée à une trompe à eau. On remet à nouveau 2 ml d'A C D puis le complément nécessaire de sérum physiologique jusqu'au volume initial de 40 ml. Une seconde centrifugation est alors effectuée et on enlève le liquide surnageant. De nouveau, on ajoute 2 ml d'A C D et l'on complète avec le sérum physiologique jusqu'à 40 ml. Une troisième et dernière centrifugation est effectuée et le liquide surnageant éliminé. On ramène enfin le prélèvement à son volume initial, soit 20 ml avec seulement du sérum physiologique sans A C D.

Si le marquage des hématies a été fait la veille de l'examen, le sang peut être conservé dans un réfrigérateur à 4 ou 5 degrés toujours dans des conditions d'asepsie très rigoureuses.

Le sang prélevé ainsi au malade lui sera réinjecté une fois ses hématies marquées au chrome. Quinze millilitres très exactement dans une seringue stérile. Pour cette mesure, nous utilisons une pipette stérile destinée à cet usage et de contenance suffisante et après homogénéisation parfaite du liquide 16 ml sont aspirés à l'aide d'une propipette. 15 ml sont déposés dans la seringue à injection et 1 ml du même pipettage est dilué dans un ballon témoin par 200 ml d'eau distillée.

Les 15 millilitres ainsi préparés sont injectés au malade par voie intra-veineuse et la seringue est rincée plusieurs fois avec le sang du patient.

Trois prélèvements sont ensuite réalisés avec une aiguille différente à l'autre bras du malade, 10 minutes, 20 minutes et 30 minutes après la fin de l'injection. Ces 3 prélèvements sur héparine serviront à mesurer la radio-activité sanguine et l'hématocrite du sujet.

LE CALCUL DU VOLUME GLOBULAIRE

Les mesures

Tous les échantillons à mesurer ont un volume de 1 ml. Dans chacun des 3 tubes, on prélève un ml de sang total du sujet, le liquide étant rendu parfaitement homogène à l'aide d'un agitateur en verre. Puis le sang restant des 3 tubes est centrifugé à une vitesse identique à celle utilisée pour la mesure de l'hématocrite, soit 20 minutes à 3.500 tours/minute dans nos conditions de travail. Une fois terminée cette opération, le plasma surnageant sera prélevé et l'on vérifiera son absence de radio-activité. Dans le cas où cette vérification se trouve en défaut, il faut craindre une erreur dans la détermination du volume globulaire, une partie du traceur ayant diffusé en dehors de l'espace qui lui était assigné.

Dans chaque tube ainsi centrifugé, on prélève un ml de globules rouges sur lesquels porteront les mesures. Dans tous nos cas, en dehors d'une destruction des hématies par hémolyse les prélèvements donnaient des résultats concordants dans chaque échantillon avec une remarquable stabilité de la radio-activité, compte tenu des fluctuations en rapport avec ces mesures. L'absence d'homogénéité dans les prélèvements doit faire craindre une erreur dans la détermination du volume des échantillons qui seront réévalués. Au total, on obtient donc six échantillons de un ml de globules rouges dont on doit mesurer l'activité. Il y a donc deux échantillons de globules rouges par prélèvement de sang, ceux-ci étant effectués 10, 20 et 30 minutes après injection du traceur. A partir de ces tubes, on peut déterminer une moyenne globale correspondant à l'activité d'un millilitre d'érythrocytes, de l'espace de dilution. Nous désignerons par n' le nombre de coups-minute moyen donné par chacun de ces échantillons, déduction faite du mouvement propre.

Les calculs

L'activité délivrée au malade sera ainsi déterminée :

- A représente le volume de dilution du ballon témoin (par exemple 200 ml)
- B le volume en ml de sang marqué injecté au malade (sachant qu'il y a un ml de ce même sang dans le ballon témoin)

Le nombre de coups-minute N théoriquement administré au malade sera donné par l'équation :

$$N = n \times A \times B$$

Cependant, il convient de déduire les pertes du produit marqué lors de l'injection. La même pipette ayant servi à déterminer les volumes de liquide injecté au malade et au ballon témoin, il faudra mesurer la radio-activité persistant dans la seringue et l'aiguille ayant servi à administrer le produit. Pour cela, le matériel est rincé dans un becher contenant un volume connu d'eau. L'activité d'un ml du liquide de rinçage est ensuite déterminée. L'activité perdue N' est supérieure à celle trouvée dans la totalité du liquide de rinçage. Nous avons calculé ces pertes de comptage lors de chaque examen, elles sont souvent peu importantes mais doivent néanmoins être déduites.

Le volume globulaire est alors donné par la formule :

$$VG = \frac{N - N'}{n'} \times 0,95$$

0,95 représente un facteur correctif moyen de l'hématocrite sur lequel nous reviendrons.

La formule générale donnant le volume globulaire total répondant à l'espace de dilution des hématies marquées est donc :

$$VG = \frac{n \times A \times B - N'}{n'} \times 0,95$$

VG = espace hématies marquées en ml

n = nombre de coups-minute dans un ml du ballon témoin

A = volume de dilution en ml contenu dans le récipient témoin

B = rapport entre les volumes de sang marqué injectés au malade et au ballon témoin.

n' = le nombre de coups-minute dans un millilitre de la suspension d'hématies pures prélevées au malade.

LES MESURES SUR SANG TOTAL

Pour éviter les mesures sur globules rouges dont les volumes sont parfois difficiles à contrôler rigoureusement sans pipettes spéciales, on peut calculer l'activité d'échantillons de sang total. Soit n'' le nombre de coups-minute dans un millilitre de sang total parfaitement homogène, on obtient :

$$VG = \frac{N - N'}{n''} \times HVC$$

HVC représentant l'hématocrite veineux corrigé.

Cette méthode est plus rapide que la précédente et donne les mêmes résultats, c'est celle que nous employons habituellement. Elle ne permet pas cependant de vérifier l'absence de radio-activité plasmatique.

CAUSES D'ERREUR TECHNIQUE AVEC L'EMPLOI DU RADIO-CHROME

Si l'on envisage successivement chacune des étapes aboutissant à la mesure de l'espace hématies, on s'aperçoit que les causes d'erreur sont nombreuses.

Lors du marquage

- la quantité exacte de chrome utilisé a peu d'importance, en dehors des risques auxquels exposerait l'injection d'une trop grande radio-activité. Il n'est donc pas indispensable pour l'examen de connaître rigoureusement l'activité qui servira au marquage des érythrocytes puisque les résultats ne font intervenir ici que des rapports d'activité dans les volumes de dilution. De plus, la fraction exacte du chrome 51 qui sera fixée par les cellules est inconnue et varie légèrement d'une manipulation à l'autre, elle est de l'ordre de 80 %.

- L'hémolyse. C'est un facteur important d'erreur puisqu'il remet en cause le principe fondamental suivant : l'absence de diffusion du produit en dehors de l'espace mesuré. En dehors des cas pathologiques, cette hémolyse, qui entraînerait une libération de chrome hors des cellules, peut survenir lors d'une manipulation intempestive. En fait, elle est rare et toujours décelable par l'aspect même du liquide de marquage. On doit cependant la différencier d'une centrifugation insuffisante.

Elle a été étudiée dans le sang marqué conservé la nuit au réfrigérateur. La radio-activité trouvée dans le liquide surnageant est inférieure à 0,2 pour cent de toute la radio-activité de la suspension. De plus, il a été montré chez l'animal que des hématies marquées et réfrigérées pouvaient être captées par le poumon, le foie et la rate. Mais une telle perte, que l'on chiffre à moins de 0,3 pour cent est insuffisante pour affecter la détermination du volume globulaire. Quoiqu'il en soit, ce facteur lorsqu'il existe diminue l'activité des échantillons prélevés et conduit à une surestimation du volume globulaire.

Par contre, si l'hémolyse devient un tant soit peu importante pour des raisons pathologiques, la détermination du volume globulaire devient impossible de façon précise.

Au moment de l'injection du sang marqué au patient

Plusieurs causes d'erreur peuvent venir altérer les résultats et doivent être parfaitement connues.

La quantité de sang marqué administrée

Elle est déterminée soit par pesée de la seringue avant et après injection du produit, soit par mesure du volume de son contenu.

- La première méthode, celle de la pesée avant et après administration du traceur semble la plus précise. Cependant, il faut veiller d'une part à la stérilité des opérations et d'autre part à ne pas rincer la seringue, au moment de l'injection, avec le sang du malade ou le liquide de perfusion. En effet, la présence dans la seringue de liquide étranger à la solution préparée ferait minimiser la quantité administrée et aurait tendance à sous-estimer le volume globulaire calculé.

- Pour des raisons de commodité, nous avons employé la seconde méthode qui consiste à mesurer d'une façon rigoureusement stérile la quantité à injecter au malade. Deux erreurs peuvent alors intervenir.

- La pipette qui sert à mesurer le sang versé dans la seringue doit être destinée spécialement à cet usage, c'est à dire graduée pour la mesure d'échantillons sanguins à la température ambiante. Sinon l'adhérence du sang à la paroi de verre est supérieure à celle des solutions aqueuses et la quantité de sang persistant sur la paroi de la pipette n'est pas négligeable. On peut néanmoins remédier à cette erreur en utilisant cette même pipette pour mesurer le volume de sang marqué qui servira au ballon témoin. Les erreurs relatives, supposées de même ordre de grandeur pour le malade et le ballon témoin s'annulent.

- L'adhérence du sang à la seringue d'injection est non moins importante et joue un rôle analogue à celui de la pipette pour l'erreur commise.

- En ne tenant pas compte de ces deux causes d'erreur dans la détermination du volume administré, on s'expose à surestimer l'activité diluée dans le sang et, par conséquent, la masse globulaire calculée.

- Nous avons pu calculer d'une façon approchée les pertes de comptage provoquées par de tels facteurs lors des 15 examens à l'aide du chrome 51, en étudiant la radio-activité résiduelle des instruments de mesure et d'injection. Elle correspondait à un volume de 0,3 ml du produit injecté, soit une perte de 2,1 % de la dose administrée prévue.

L'homogénéisation du produit de marquage est non moins importante. Seules les hématies en suspension contiennent le radiochrome. Il faut donc que le pourcentage de cellules marquées dans le liquide administré au malade soit rigoureusement le même que celui du ballon témoin. Cette cause d'erreur est très importante et nécessite un certain tour de main, afin d'homogénéiser suffisamment le mélange sans provoquer l'hémolyse et d'aller suffisamment rapidement pour éviter toute sédimentation. L'erreur est beaucoup moins probable lorsqu'on utilise le même contenu d'une grande pipette graduée pour le récipient témoin et pour le malade. Nous avons pu vérifier en calculant "l'hématocrite" de tels échantillons leur homogénéité habituelle.

L'administration du produit marqué au malade

Elle est strictement intra-veineuse. Si les veines du malade sont très apparentes, il est possible d'injecter directement le contenu de la seringue à l'aide d'une aiguille de calibre suffisant. Sinon il faut préférer l'injection dans un liquide de perfusion installé transitoirement.

HOPPER et ses collaborateurs ont imaginé un dispositif de perfusion avec aiguille à demeure destinée spécialement à cet usage.

Toute erreur d'injection rendrait inutilisable les données des prélèvements ultérieurs.

Le traceur une fois injecté

Sa répartition doit être homogène dans l'organisme

- Les temps de prélèvement conseillés par différents auteurs sont variables. En fait, en pratiquant 3 prélèvements 10, 20 et 30 minutes après l'injection dans tous nos cas, nous avons obtenu une bonne homogénéité de l'activité traduisant ainsi une dilution correcte des hématies marquées dont le taux reste constant pendant la durée de l'examen, ce qui constitue un avantage incontestable de cette méthode.

- Les hématies sont susceptibles d'être capturées par le foie, les poumons et la rate, comme cela a été montré chez l'animal. Une telle perte est en réalité insuffisante pour perturber la détermination du volume globulaire.

Pendant la prise des échantillons

Certaines erreurs peuvent être commises. L'hémodilution spontanée suivant la ponction veineuse pourrait faire baisser l'activité de l'échantillon prélevé. En utilisant la même aiguille pour le prélèvement, on éviterait ce phénomène de l'hémodilution spontanée. Les deux premiers millilitres de sang ne sont pas pris pour éviter la contamination radio-active lors du précédent prélèvement.

Nous pensons que l'horaire exact des prélèvements a peu d'importance pour les mesures faites avec le radio-chrome. La radio-activité sanguine ne varie pas de façon appréciable entre 10 minutes et une heure après l'injection du traceur. Cependant les 3 prélèvements demeurent utiles pour affirmer l'homogénéité de la dilution et diminuer les risques d'erreur par la multiplicité des mesures. D'autre part, au cours des grandes défaillances circulatoires, la dilution homogène des hématies peut être un peu plus tardive, et sera ainsi dépistée.

Toutes ces causes d'erreur en rapport avec la technique permettent selon les auteurs de donner des résultats valables de 4 à 10 % près.

oOo

MESURE DE L'ESPACE-ALBUMINE CIRCULANTE

CONDUITE DE L'EXAMEN

Le produit utilisé

Actuellement, le produit de dilution habituellement utilisé pour essayer de mesurer le volume plasmatique est la sérum-albumine humaine marquée à l'iode 131. En France, ce produit est livré par le centre radio-chimique d'AMERSHAM (Angleterre). C'est la "Radioiodinated human serum albumin" (RIHSA). Cette substance est contenue dans de petits flacons type pénicilline. Nous avons contrôlé que l'adsorption sur les parois du récipient est pratiquement nulle après un mois. L'albumine dont le poids est de l'ordre de 20 à 40 milligrammes est diluée dans un à deux millilitres de sérum salé isotonique.

Pour sa préparation, la sérum albumine est exposée au radio-iode naissant dans certaines conditions. L'iode 131 se combine avec les molécules de tyrosine de l'albumine sous forme de monoiodo-tyrosine et marque ainsi la sérum-albumine sans altérer les propriétés physiques ou chimiques de la protéine, comme le prouvent l'analyse après ultra-centrifugation, sa spécificité immunologique et les courbes de décroissance humaine et animale. La préparation est soumise à l'action des résines échangeuses d'ions afin que la teneur en iodures soit inférieure à 1 pour cent dans la mixtion finale.

La RIHSA est expédiée par le laboratoire en lots de un millicurie. Nous avons pu étudier les échantillons reçus après transport.

Par la méthode de fractionnement sur colonnes, nous avons vérifié que la teneur en iodures de l'albumine iodée est inférieure à un pour cent. Après 5 semaines, une vérification montre que cette quantité augmente peu. Elle est alors de l'ordre de 2,3 % le reste de l'iode se trouvant lié à l'albumine donc sous forme organique.

La dilution dans du sérum physiologique ne modifie pas le taux d'iodures. Par contre, dans l'eau distillée, il y a une désioduration immédiate.

L'analyse qualitative de l'albumine iodée a également été réalisée. Un milligramme de l'albumine du flacon est dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 pour mille. On hydrolyse à 37°, 48 heures en présence de pancréatine brute. On fait une extraction par du butanol acide. La distillation sous vide permet de réduire le volume. Une chromatographie sur papier est enfin réalisée en milieu butanol acétique. Les résultats du comptage après autoradiographie et mesure de la radioactivité de la ou des taches dans un compteur à scintillation donne 68 % de monoiodotyrosine et 32 % de diiodotyrosine.

Déroulement de l'examen

Une dose précise de RIHSA est prélevée puis diluée aseptiquement par une quantité connue de sérum physiologique stérile dans un flacon type pénicilline. La dilution étant parfaitement homogénéisée, deux échantillons sont prélevés.

Le premier prélèvement de volume connu V est déposé dans un autre flacon stérile. Il représente la fraction d'albumine marquée qui sera administrée au malade. L'activité habituellement choisie est de l'ordre de 10 à 30 microcuries dans un volume de 2 ou 3 millilitres.

Une quantité v de cette même solution, prélevée dans la même pipette est déposée dans un ballon témoin dont le volume sera complété à l'aide de sérum physiologique. Le volume v représente le cinquième du volume V, afin que les activités mesurées ultérieurement soient du même ordre de grandeur.

L'injection de la solution d'albumine marquée est faite dans la tubulure neuve caoutchoutée d'une perfusion intra-veineuse placée au bras du malade. On administre une quantité de sérum physiologique suffisante pour s'assurer que la perfusion est rigoureusement intra-veineuse puis ultérieurement pour rincer la tubulure caoutchoutée et l'aiguille qui ont été souillées par le produit radio-actif. L'injection au malade du traceur est la partie la plus délicate de cette manipulation très simple, car il faut éviter la moindre perte de produit qui tendrait alors à donner des erreurs par excès. Le flacon ayant contenu l'albumine sera rincé plusieurs fois avec du sérum physiologique stérile qui sera réinjecté au malade. Enfin, il faudra toujours vérifier la radio-activité persistante dans la seringue et les aiguilles qui ont servi à l'administration du produit ainsi que dans le flacon utilisé au transport de l'albumine. Les pertes de comptage seront déduites.

Des prélèvements sanguins sont ensuite effectués d'une façon analogue à ceux pratiqués par la méthode utilisant le chrome 51, soit 10, 20 et 30 minutes après l'injection.

LE CALCUL DU VOLUME PLASMATIQUE

Les mesures

Les mêmes échantillons que ceux préconisés pour la mesure du volume globulaire sont préparés. Il faut donc finalement mesurer l'activité de 2 échantillons de sang total, 2 de plasma et 2 de globules rouges purs pour chacun des 3 tubes de sang prélevé. Les résultats sont comparés à l'activité de 2 échantillons du ballon témoin. Il faudra également évaluer les pertes de comptage par rinçage du matériel ayant servi à l'injection.

Les calculs

L'activité administrée au malade sera ainsi déterminée ;

- A représente le volume de dilution du ballon témoin (500 millilitres par exemple)
- B le rapport entre les volumes V et v (par exemple 5).
- Le nombre de coups-minute N théoriquement injecté au malade sera :

$$N = n \times A \times B$$

n représentant le nombre de coups-minute mesuré par le compteur à scintillation sur un échantillon de un millilitre du ballon témoin. On peut contrôler que ce chiffre est bien en accord avec celui fourni par le calcul, si l'on connaît le volume exact de la RIHSA injectée au malade et l'étalonnage du compteur.

Il faut ici également déduire les pertes. L'activité perdue N' est supérieure à celle trouvée dans la totalité du liquide de rinçage.

Si n' représente le nombre de coups-minute dans un millilitre de plasma pur, le volume de diffusion de la RIHSA est donné par la formule

$$VP = \frac{N - N'}{n'}$$

On peut également, lorsque les résultats doivent être donnés rapidement, se contenter de faire les mesures uniquement sur le sang total. Il faudrait alors tenir compte de l'hématocrite et de sa correction. On a alors :

$$VP = \frac{N - N'}{n'} \times \frac{100 - HVC}{100}$$

CAUSES D'ERREUR EN RAPPORT AVEC L'EMPLOI DE L'ALBUMINE RADIO-IODEE.

L'étude des différentes étapes conduisant au calcul de l'espace albumine montre la multiplicité des erreurs possibles.

La quantité exacte d'albumine administrée est facile à déterminer avec les précautions d'usage. Parmi celles-ci, il convient de s'assurer de la parfaite homogénéité lors de la première dilution de la RIHSA par le sérum physiologique. Le contenu du flacon doit être agité, aspiré et réinjecté plusieurs fois à l'aide d'une seringue. La même pipette servira ensuite à mesurer les volumes destinés au malade et au ballon témoin.

Si pour une cause quelconque, les pertes au moment de l'injection sont trop importantes comme il est facile de le déceler par l'étude du matériel utilisé, l'examen doit être recommencé en tenant compte de la radio-activité résiduelle du sang. Les pertes lorsqu'elles sont ignorées aboutissent à surestimer le volume plasmatique.

Le problème pratique le plus délicat semble relever des modifications de la radio-activité en fonction du temps.

MOIR, PRITCHARD et FORD ont étudié les variations de l'activité de l'albumine marquée à l'iode 131 dans le sang circulant des sujets normaux et oedémateux en utilisant le flux continu du sang artériel sur un cristal à scintillation à travers une étroite fistule artério-veineuse. Sur les prélèvements sanguins que nous avons pratiqués 10, 20 et 30 minutes après administration de l'albumine radio-iodée et dans quelques cas plusieurs heures ou jours après, nous avons obtenu des résultats semblables. Cette courbe d'activité des échantillons de sang en fonction du temps se décompose habituellement en 3 parties.

Dans un premier stade, immédiatement après injection du traceur, l'activité augmente considérablement en 10 à 20 secondes pour atteindre un maximum puis décroît rapidement. Chez les sujets normaux, dès la 2ème minute, la dilution de l'albumine s'homogénéise dans le lit vasculaire. En dehors de déficiences circulatoires très sévères, en travail clinique de routine, la dilution est certainement réalisée après 10 minutes. Chez les sujets oedémateux, bien qu'il soit malaisé de déterminer exactement le moment où la dilution est complète, on estime que celle-ci est totale 14 minutes après l'injection. Néanmoins, en cas d'oedème, il est possible que les pertes

d'albumine soient grandes pendant cette période initiale. Il ne semble pas y avoir de corrélation significative entre la durée de la période de mixtion, le débit cardiaque et le volume sanguin total.

Après 10 minutes, l'activité décroît d'abord assez rapidement pendant 2 jours, puis ensuite plus lentement, permettant ainsi de distinguer assez artificiellement deux autres parties à la courbe.

Après 10 minutes, la chute de la radio-activité, comparative-ment à celle déterminée au temps 0 par extrapolation, est en moyenne de 1,6 % et de 3 % après 20 minutes. Elle atteint respectivement 7,6 et 13 % une heure et deux heures après l'injection et ceci chez les sujets normaux. Ces chiffres constituent néanmoins des valeurs moyennes et la perte peut atteindre 5,2 % 20 minutes après le début de l'examen. Chez le sujet oedémateux, les modifications également variables ne sont pas plus importantes que chez le sujet normal. On voit à quel point ces phénomènes peuvent interférer sur la détermination du volume de dilution de l'albumine.

A cette diminution rapide de la radio-activité sanguine qui va se prolonger les deux premiers jours, fait suite une baisse bien plus lente et progressive.

La radio-activité des tissus a pu être déterminée par les auteurs à l'autopsie de sujets décédés 1 et 22 jours après l'injection intra-veineuse d'albumine parquée à l'iode 131 et sur les échantillons chirurgicaux de peau et de muscles obtenus de 15 minutes à 11 jours après administration du produit. Le plasma, les espaces extra-vasculaires cutanés et musculaires et les gros viscères abdominaux et thoraciques renferment 70 à 80 pour cent de l'albumine échangeable. La peau et les muscles contiennent la moitié de l'albumine totale extra-vasculaire. Les espaces hépatiques extra-vasculaires ont une teneur inférieure à un pour cent. Quatre à cinq jours sont nécessaires pour aboutir à un équilibre complet entre l'albumine plasmatique et celle de la peau et des muscles.

Expérimentalement, chez le chien 91,5 % de l'activité est contenu dans le plasma une heure après l'injection, 80 % après 5 heures ; 45 % après 24 heures et 32 % au bout de 72 heures. Les résultats sont donc comparables à ceux observés chez l'homme mais des variations considérables d'un individu à l'autre peuvent s'observer.

Différents facteurs entrent en jeu pour entraîner une baisse de la radio-activité telle que nous venons de la voir.

La période physique de l'iode 131, bien que de 8,1 jours, n'entraîne pas de modification appréciable de la radio-activité susceptible de modifier les mesures pratiquées la première heure.

Les anomalies observées dans les premières minutes sont en rapport avec la mixtion du produit à l'intérieur des vaisseaux.

La diffusion de l'albumine dans le système lymphatique les premières heures n'est pas négligeable. Des études sur le canal thoracique chez l'homme et chez l'animal ont montré la présence en quantité variable d'albumine marquée quelques minutes après l'injection. Cependant, le taux observé à la 10^{ème} minute est habituellement faible. L'équilibre d'activité entre le sang et le système lymphatique s'observe entre 7 et 13 heures.

L'albumine à la dose habituellement injectée, très faible, va participer au métabolisme des protéines. Elle va entrer ainsi dans le pool échangeable de l'organisme. Les quantités intra et extra-vasculaires d'albumine de l'organisme sont du même ordre de grandeur. WASSERMAN et ses collaborateurs ont mesuré chez le chien normal la vitesse de renouvellement de l'albumine plasmatique en injectant de la RIHSA. Ils ont pu ainsi constater que les fractions plasmatiques et extra-vasculaires s'échangeaient selon une loi exponentielle et que l'échange était complet en 21 heures.

L'élimination de l'iode 131 de l'organisme se fait par plusieurs voies. 5 à 15 pour cent de la dose administrée est excrétée quotidiennement par les urines, c'est la principale voie d'élimination. En dehors des cas d'albuminurie, l'iode 131 se trouve sous forme d'iodures dans les urines. Ces iodures proviennent de la dégradation métabolique de l'albumine marquée. De faibles taux d'iode 131 sont également retrouvés dans la bile et les fécès. 5 pour cent de l'iode 131 est trouvé dans la glande thyroïde à la 24^e heure. Aucune activité n'est trouvée dans le liquide rachidien jusqu'à 5 jours suivant l'injection intra-veineuse.

Dans certains cas pathologiques, le devenir de l'iode 131 est quelque peu modifié.

- Augmentation de la concentration de la RIHSA au niveau d'une tumeur cérébrale ou de métastases hépatiques entre 24 et 48 heures.
- Au cours des ascites lors des cirrhoses ou des carcinoses péritonéales, la concentration de l'iode 131 atteint du douzième au quart de celle du sang après la 18^{ème} heure.
- Dans les syndromes oédémateux, la RIHSA ne s'accumule pas en quantité détectable 30 minutes après l'injection.
- Au cours des albuminuries, une quantité importante d'iode radioactif est retrouvée rapidement dans les urines.

Tous ces facteurs doivent être bien connus lorsqu'on veut mesurer la volémie.

- Il semble cependant que, dans la majorité des cas, la diffusion de l'albumine, en dehors de l'espace qui lui est assigné, est minime dans la première demie-heure.

- Par contre, passé le délai d'une heure, il n'est plus possible de mesurer le volume plasmatique sans risquer d'erreur, C'est là un écueil important de la méthode qui ne permet pas de suivre même pendant un délai relativement court, les modifications de la volémie sous l'influence du traitement.

Pour déterminer l'activité initiale théorique au temps 0, correspondant au moment de l'injection, on peut donc utiliser deux méthodes.

- Si les 3 prélèvements pratiqués 10, 20, et 30 minutes après l'injection donnent des résultats sensiblement identiques, on fera simplement la moyenne des activités.

- Lorsque l'activité par contre décroît régulièrement, on peut admettre en première approximation que la décroissance d'activité est linéaire en fonction du temps. Il est alors possible à l'aide des mesures faites sur 3 prélèvements à des horaires très précis, de déterminer l'activité à l'instant initial en extrapolant la droite sur laquelle doivent se trouver les 3 points. En pratique, l'extrapolation n'est pas toujours facile. Le volume ainsi déterminé est moins important que celui qui serait calculé, sans tenir compte de ce facteur si le prélèvement est relativement tardif. Par contre, si l'échantillon de sang est pris pendant la période de mixtion, avant la dilution homogène, l'activité trop importante conduirait à sous-estimer le volume plasmatique. La prise de 3 tubes de sang dans les délais indiqués évite cet écueil.

D'autres causes d'erreur ne sont pas propres à cette technique. Les unes concernent la mesure même des phénomènes radio-actifs, les autres telles la détermination des volumes liquidiens ont été bien étudiés et sont en moyenne de 0,20 % pour des mesures de un millilitre.

L'adsorption de l'albumine par le verre ordinaire est bien connue. Il faut donc sous peine de déboires importants préparer un volume de dilution témoin dans un ballon jaugé pour chaque malade.

En réalité, l'écueil le plus important, celui qui n'a pas manqué de jeter un discrédit sur la mesure du volume sanguin concerne la divergence des résultats selon la méthode isotopique employée.

La détermination indirecte du volume liquidien intra-vasculaire après marquage des globules rouges a donné de plus petites valeurs que celle obtenue avec le RIHSA ou les colorants. Une raison avancée pour expliquer ce fait est que l'espace RIHSA est plus grand que l'espace intra-vasculaire en raison d'une diffusion présumée de l'albumine, soit dans le système lymphatique, soit même hors de l'espace vasculaire.

Exemple : Un exemple nous permettra d'illustrer les possibilités et les problèmes soulevés par l'injection de RIHSA en pathologie.

Madame G..., 77 ans, est hospitalisée pour oedème et albuminurie.

Depuis 15 ans environ, est découvert chez elle, une hypertension artérielle modérée. Depuis 3 ans sont apparues : nausées, dyspnée d'effort, angoisse et asthénie importante. En septembre 1959, en quelques jours, un oedème généralisé s'installe puis régresse en quelques mois sous l'influence d'un régime désodé, des diurétiques et tonocardiaques. Après plusieurs rechutes, la malade est alors hospitalisée. Son aspect évoque d'emblée une hypothyroïdie qui ne manquera pas d'être confirmée biologiquement. L'étude des fonctions rénales met en évidence une hématurie avec cylindriurie et protéinurie importante variant entre 4 et 9 g par 24 heures. L'urée urinaire oscille entre 7 et 14 g. par litre. On ne trouve pas de corps biréfringents dans les urines, les cultures restent négatives. Le taux d'urée est normal dans le sang à des examens répétés, la lipémie à 11,25 g la cholestérolémie à 4,28 g, la glycémie à 0,90 g., Δ corrigé = - 0°, 59 Na = 148 meq, K = 3,7 meq, Cl = 108,5 meq, R.A. = 65 volumes. Protides totaux 50 g dont 29 % d'albumine seulement. L'épreuve à la P.S.P. montre une élimination de 40 % après 70 minutes. La fixation d'iode radio-actif au niveau de la thyroïde est de 6 % à la 6e heure et 16 % à la 24e heure.

Au total, cette malade présente une insuffisance thyroïdienne associée à une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique et hypertension artérielle modérée.

Après un intervalle suffisant nécessaire à l'élimination de toute radio-activité dans le sang, après le test de fixation de l'iode, un examen par la RIHSA est préconisé afin de mesurer la masse plasmatique et sanguine de la malade.

Son âge nous autorise à utiliser une activité plus élevée que d'habitude soit 100 microcuries qui nous permettra de mieux suivre la destinée de l'albumine dans le sang et les urines.

L'hématocrite lu est à 35 % et l'activité moyenne en coups-minute se répartit ainsi dans les 3 premiers échantillons de sang total :

- après 10 minutes	15.919
- après 20 minutes	15.060
- après 30 minutes	15.547

L'activité est voisine dans les 3 prélèvements, ce qui permet de faire la moyenne (15.485) sans chercher à déterminer par extrapolation l'activité au temps 0.

Les pertes au moment de l'injection, estimées par rinçage du matériel sont de l'ordre de 300.000 coups-minute.

Le ballon témoin est préparé avec 2,5 centièmes de ml de RIHSA diluée ensuite dans 500 ml de sérum physiologique. A la malade, on avait injecté 30 centièmes de ml de RIHSA.

L'activité d'un millilitre de la dilution du récipient témoin étant de 10.637 coups-minute, le nombre de "coups-minute" administré à la malade est de :

$$500 \times \frac{10.637 \times 300}{25} - 300.000 = 63.522.000 \text{ c/m}$$

Il faut ensuite rapporter l'activité du sang total à un millilitre de plasma pur. L'hématocrite veineux lu étant de 35 %, après correction due au plasma lié aux globules rouges (3 % dans nos conditions) on aura pour hématocrite veineux corrigé :

$$35 \times 0,97 = 34 \%$$

La quantité de plasma dans un millilitre de sang total est donc de 66 %, ce qui donne comme activité par millilitre de plasma 23.462 coups-minute.

Compte-tenu des pertes au moment de l'injection de la RIHSA, le volume de dilution ou espace-albumine au moment de l'examen est de :

$$\frac{63.522.000}{23.462} = 2.700 \text{ ml}$$

Le calcul du volume sanguin total peut se faire indirectement en supposant que le rapport

$$\frac{\text{hématocrite somatique}}{\text{hématocrite veineux corrigé}} = 0,91$$

ce qui donne pour hématokrite corrigé $0,91 \times 34 = 31 \%$

L'espace RIHSA représente théoriquement 69 % du volume sanguin total (VST), donc :

$$\text{VST} = \frac{2.700 \times 100}{69} = 3.900 \text{ ml}$$

Reste à déterminer le poids théorique de la malade dont le poids réel est 67 kg et la taille 164 cm. Le poids théorique est :

$$(164 - 100 - \frac{14}{4}) \times \frac{1,74}{1,69} = 63 \text{ kg}$$

Ceci représente par kilogramme de poids théorique, un volume sanguin de 62 ml dont 19,2 de globules rouges et 42,8 de plasma. La masse sanguine théorique de la malade aurait dû être de 4.150ml. L'abaissement de la volémie de 6 % n'est pas significative et l'on peut considérer la masse sanguine ainsi déterminée comme normale. Néanmoins, l'hématocrite est bas et la quantité totale de globules rouges abaissée.

L'interprétation des résultats ne manque pas de soulever certaines objections. Ils sont valables à la condition que l'albumine mesure réellement l'espace plasmatique. Si cet espace de dilution était supérieur au volume liquidien intra-vasculaire, la malade serait en hypovolémie. En réalité cette éventualité est peu probable ici, car on comprendrait mal la stabilité de l'activité pendant les 30 premières minutes, à moins d'admettre une diffusion d'emblée dans un espace bien limité supérieur à celui du système artério-veineux.

Quant au volume globulaire réel, on ne peut donner qu'un chiffre probable, car le facteur correctif de l'hématocrite auquel on doit se référer laisse toujours planer un doute.

Mais l'étude de cette malade a permis d'étudier la disparition de l'albumine marquée du sang. Quatre heures après son administration, l'activité sanguine n'était plus que de 85 %, 24 heures après 40 %, 21 % après 48 heures et 15 % après 72 heures. L'activité était à chaque instant essentiellement en rapport avec la quantité d'albumine dans le sang car la fraction sous forme d'iodure est toujours restée inférieure à 8,5 %, l'iode 131 étant en grande partie liée aux protéines. En effet, par la méthode de fractionnement sur colonne, nous avons obtenu les résultats suivants chez cette malade :

PLASMA	HORAIRES DU PRELEVEMENT	IODURES	IODE PROTEIQUE
	8 et 31'	3,6 %	96,4 %
	24 heures	8,5 %	91,5 %
	48 heures	5,9 %	94,1 %
	72 heures	5	95

Par rapport à la dose totale injectée, l'élimination urinaire de l'iode était la suivante :

- après	4 heures	5 %
-	24 heures	23 %
-	48 heures	38 %
-	72 heures	48 %
-	96 heures	52 %

Une partie du radio-iode se trouvait dans les urines sous forme d'iodures et une autre partie sous forme liée aux protéines.

- de 0 à 4 heures	41,5 % d'iodures
- de 4 à 24 heures	61,5 % "
- de 24 à 48 heures	72 % "
- de 48 à 72 heures	63 % "

L'électrophorèse sur amidon confirme que la radio-activité migre avec la fraction albumine tant dans le plasma que dans l'urine.

L'étude chromatographique donne les résultats suivants :

Plasma : chromatographie après hydrolyse enzymatique de la fraction protéique avec de la pancréatine brute à 37 % de 24 à 48 heures à pH 8,4.

monoiodotyrosine (M.I.T.)	65 %
diiodotyrosine (D.I.T.)	34 %
Thyronine	1 %

$$\frac{\text{M.I.T.}}{\text{D.I.T.}} = 1,9$$

Urines : chromatographie avant hydrolyse :

M.I.T.	29 %
D.I.T.	36 %
Thyronines	35 %

et après hydrolyse

M. I. T.	56 %
D. I. T.	27 %
Thyronines	16 %

L'utilisation de la R. I. H. S. A. a donc un intérêt autre que la simple détermination du volume plasmatique. Mais la plus grande complexité de sa destinée dans l'organisme doit inciter à la prudence pour interpréter son espace de dilution.

oOo

COMPARAISON DES DEUX TECHNIQUES

Il convient maintenant de comparer les avantages et inconvénients de chacune de ces deux techniques de mesure de la volémie et d'en montrer les principales indications.

MARQUAGE DES HEMATIES

Le marquage par le radiochromate de sodium offre un certain nombre d'inconvénients. Parmi ceux-ci, le plus important semble la longueur de la manipulation. Le marquage d'hématies prélevées au sujet demande à lui seul de 2 à 3 heures. On conçoit la difficulté de cette technique en urgence. Cependant pour remédier à cet écueil, il est possible de marquer préalablement des hématies du groupe 0 Rh négatif. Mais le sang préalablement marqué ne peut se conserver trop longtemps sous peine d'hémolyse et cette technique n'est réalisable que dans un service spécialisé assuré d'un nombre d'examen quotidiens suffisants. Sous cette condition, les résultats peuvent être fournis en une à deux heures, ce qui réduit considérablement le délai entre la demande de l'examen et la communication des résultats. Cette méthode de marquage présente encore d'autres inconvénients qui sont ceux de toute transfusion sanguine quelle qu'en soit l'abondance : risque de transmission du virus de l'hépatite ictérique, risque d'immunisation antiérythrocytaire. Lorsque le sang du receveur contient déjà des agglutinines anti-érythrocytaires, l'injection de globules marqués incompatibles est suivie d'une hémolyse rapide. Certes, celle-ci est sans danger en raison de la faible quantité de sang injectée au patient. Mais la détermination du volume sanguin devient impossible, en raison de la diffusion du traceur hors des globules. L'hémolyse constitue donc une cause importante d'erreur et le volume érythrocytaire peut être impossible à calculer lorsque le malade détruit rapidement les globules qui lui sont administrés.

Une seconde limite de cette méthode est liée au fait que la chrome radio-actif ne mesure que l'espace érythrocytaire et qu'en raison même des variations de l'hématocrite somatique, il est impos-

sible de donner avec certitude le volume plasmatique intra-vasculaire. Celui-ci calculé indirectement ne constitue qu'une valeur probable. Or, la mesure même de cet espace revêt un intérêt considérable en réanimation médicale.

En pathologie, la présence d'une splénomégalie lorsqu'elle est importante peut perturber les résultats. Elle augmente le volume globulaire circulant calculé. Dans les cas habituels, elle élève l'hématocrite somatique qui est souvent voisin de l'hématocrite veineux.

Quoiqu'il en soit, les diverses causes d'erreurs étant éliminées, la détermination du volume globulaire après marquage des hématies au chrome semble bien répondre au volume érythrocytaire circulant. L'un des meilleurs arguments en sa faveur est la constance de la radio-activité dans le sang circulant. En effet, en dehors des causes que nous avons citées et avec toutes les précautions que requiert cet examen, on est surpris de la remarquable stabilité d'activité des échantillons sanguins non seulement dans les premières heures, mais encore les jours suivants, compte tenu des facteurs biologiques et physiques expliquant la décroissance radio-active à l'intérieur de l'espace hématie.

Ainsi, lorsque dans les délais habituels, les 3 prélèvements sanguins montrent une remarquable stabilité, on peut supposer que la dilution du produit est achevée et que la diffusion et l'élimination sont négligeables.

De ses qualités et de ses défauts, il est possible de déduire les principales indications de cette technique de marquage.

En premier lieu, cette technique sera utilisée dès qu'un autre renseignement pourra être donné par ce même examen. C'est ainsi que l'on peut coupler la mesure de l'espace érythrocytaire avec la durée de vie des hématies. Les activités injectées peuvent alors être supérieures et de l'ordre de 100 microcuries, afin de pouvoir suivre quotidiennement la décroissance d'activité des hématies circulantes. Celle-ci est mesurée. L'un des procédés les plus faciles consiste à calculer le temps au bout duquel l'activité est devenue la moitié de celle qui existait initialement. La durée de vie moyenne physiologique ainsi calculée est de l'ordre de 30 jours.

Au cours des syndrômes hémolytiques, en plus de la détermination de l'espace-hématies et de la durée de vie moyenne, certains auteurs, tels que JANDL et GREENBERG, ont proposé de mesurer par comptage externe l'activité des régions hépatique et splénique. Cet examen permet dans certains cas de prévoir la part qui revient à ces organes dans l'hémolyse et d'en tirer des conclusions thérapeutiques.

Une autre utilisation du marquage par le chrome 51 a été suggérée au cours des hémorragies digestives. Dans ces cas, la perfusion de l'hématie marquée permettra, outre la détermination du volume globulaire toujours utile à connaître sur le plan thérapeutique, le repérage d'une activité anormale dans un méloena traduisant la persistance de l'hémorragie.

En dehors de ces techniques couplées, dont l'intérêt est incontestable et qui font recourir à l'emploi de cet isotope d'une façon préférentielle, d'autres indications sont assez précises.

La mesure directe de l'espace hématie est particulièrement indiquée chez les sujets suspects de polyglobulie. Cet examen, lorsqu'il donne des résultats probants, ce qui est souvent le cas, permettra de reconnaître les véritables polyglobulies des fausses, ces dernières ne s'accompagnant pas d'une augmentation des globules rouges en valeur absolue.

Inversement, au cours des anémies, cet examen permet de reconnaître l'importance réelle du déficit en globules rouges.

Enfin, après les hémorragies importantes, la détermination du volume érythrocytaire peut constituer un guide précieux pour la conduite du traitement et aussi, nous l'avons vu, un élément de surveillance.

Par contre, certains renseignements ne peuvent pas être donnés de façon satisfaisante par cette technique qui présente des limites. Ainsi, il ne pourra être question de marquer pré-opératoirement le sang d'une malade, car la proportion d'hématies perdues lors de l'intervention est la même que celle du sang qui reste dans l'organisme. Seule la dilution plasmatique fera baisser l'activité du sang total alors prélevé. De plus, les perfusions habituellement pratiquées dans ces cas perturbent les mesures. Au cours du choc, quelle qu'en soit la nature, la mesure du volume érythrocytaire par le chrome n'aurait d'intérêt que s'il existait un rapport constant entre volume érythrocytaire et plasmatique circulant, ce qui est toujours impossible d'affirmer. Cet écueil nous paraît majeur dans la détermination du volume sanguin total. Son calcul nous paraît toujours incertain malgré la correction de l'hématocrite. Après marquage au chrome 51, on connaît donc avec une précision suffisante l'espace érythrocytaire, mais uniquement lui avec certitude.

L'ALBUMINE MARQUEE A L'IODE 131

Si certaines critiques ne manquent pas d'être formulées lors de la mesure directe du volume globulaire circulant, celles-ci sont encore plus nombreuses pour l'albumine marquée à l'iode 131.

Cette technique présente pourtant un avantage indiscutable sur l'emploi du chrome, c'est sa plus grande facilité d'exécution à tout moment. C'est donc une technique idéale pour les examens d'urgence.

Un autre avantage très appréciable sur la méthode précédente est qu'elle mesure théoriquement le volume plasmatique et que la détermination de cet espace est du plus haut intérêt en réanimation médicale chaque fois qu'on ne craint pas une déperdition globulaire importante. Elle permet donc un contrôle objectif avant ou bien même au cours de la réanimation médicale, elle a permis de trancher certains cas litigieux où il est presque impossible de savoir, par l'examen clinique et même un bilan humoral bien conduit, si un malade est en hypo ou hypervolémie. De tels cas ne sont pas exceptionnels.

En dehors des cas d'urgence, l'emploi de la R.I.H.S.A. offre encore un avantage important, c'est la possibilité de suivre la destinée de l'albumine et de l'iode 131, la plus ou moins grande fixation de l'iode radio-actif par la thyroïde et aussi son élimination urinaire. Le taux de renouvellement des albumines peut également être déterminé par cette méthode.

L'utilisation de cet isotope pour la mesure de l'espace plasmatique présente cependant un inconvénient important que l'on n'observe pas avec les hématies marquées au chrome, c'est la décroissance rapide de l'activité plasmatique. Nous avons déjà vu ce phénomène et le moyen d'y remédier pour la mesure du volume plasmatique par extrapolation de la courbe. Dans la majorité de nos cas cependant, les résultats que nous avons obtenus étaient en assez bon accord avec les données cliniques. Cependant la signification exacte de l'espace de dilution de l'albumine n'est pas toujours très claire. Nous verrons par un exemple de double marquage la difficulté qu'il y a parfois à interpréter les résultats. L'espace plasmatique peut paraître anormalement grand dans certains cas. Y-a-t-il, dans certains cas pathologiques, diffusion de l'albumine en dehors de l'espace vasculaire, dès les premières minutes de l'examen ? On conçoit mal, dans certains cas, lorsque toute erreur technique paraît éliminée, un chiffre anormalement élevé de la masse plasmatique. Il est probable que les tentatives de marquage déjà faites avec les globulines, dont les molécules sont plus grosses, puissent donner des résultats comparatifs très intéressants. Les méthodes de doubles marquages, si elles apportent des données intéressantes concernant l'hématocrite somatique, n'indiqueront probablement pas la destinée de l'albumine marquée par rapport aux parois vasculaires.

La rapide décroissance de l'activité du plasma constitue à la fois un inconvénient et un avantage. L'inconvénient, c'est l'impossibilité de mesurer avec précision l'espace de dilution plasmatique d'une heure après l'injection, alors que la méthode au chrome permet de suivre un certain temps la conduite de la réanimation. L'avantage

de la R.I.H.S.A. c'est, par contre, la possibilité de renouveler l'examen après quelques jours, à condition cependant de tenir compte de la faible radio-activité sanguine résiduelle.

Ici encore, l'inconvénient de la méthode est qu'elle ne permet en aucun cas de déterminer avec exactitude le volume sanguin total, toujours en raison des incertitudes qui planent sur l'hématocrite somatique.

Les indications majeurs du marquage à l'iode relèvent donc des cas qui nécessitent une connaissance assez précise du volume plasmatique circulant. Il est certain que cette méthode est indiquée en réanimation d'urgence, en raison de sa facilité et de la mesure directe de l'espace plasmatique. Cependant, les résultats doivent être interprétés avec beaucoup de prudence. Si l'on a éliminé toute insuffisance circulatoire grave, ce que l'on peut facilement déceler par la méthode des 3 prélèvements, tout abaissement de l'espace de dilution de l'albumine marquée supérieure à 15 % possède une très grande valeur. Un tel résultat va à l'encontre des deux facteurs d'erreurs de loin des plus importants : pertes au moment de l'injection par erreur technique, augmentation de l'espace de dilution par diffusion de l'albumine en dehors de l'espace qui lui est assigné. Par contre, en cas d'augmentation même importante de cet espace-albumine l'interprétation des résultats devra se faire avec circonspection. Les pertes au moment de l'injection sont, sinon évitables, du moins toujours contrôlables avec une bonne technique. Par contre, la signification exacte de l'espace de dilution reste toujours plus aléatoire.

EXPRESSION DES RESULTATS NORMAUX

Chez les sujets en bonne santé apparente, les résultats de la volémie sont variables avec leur taille, leur poids, leur morphologie, leur âge, leur sexe et bien d'autres facteurs encore. Afin de pouvoir comparer les résultats d'un cas à l'autre, il convient de les exprimer de telle sorte qu'ils soient sensiblement superposables chez des sujets identiques. De nombreuses études ont été faites dans ce domaine et, actuellement, les modes d'expression sont de deux types :

Les uns rapportent les mesures de la volémie au poids et à la taille du sujet, car on a constaté que, pour chacun des deux sexes, ces deux facteurs semblaient jouer un rôle dominant. Il suffit donc de dresser des tableaux statistiques chez des sujets normaux de même condition pour pouvoir apprécier immédiatement quel doit être la masse sanguine physiologique d'un sujet donné en fonction de son poids et de la taille.

Les autres modes d'expression, d'ailleurs assez voisins, se basant sur un poids théorique calculé en fonction du poids réel et de la taille du malade, rapportent les résultats en millilitre par kilogramme de poids théorique dont on détermine la valeur moyenne à l'état physiologique.

Chez le sujet de corpulence moyenne à l'état normal, la masse sanguine est sensiblement proportionnelle au poids corporel. Le type standard moyen peut être défini par la formule de LORENTZ.

$$P : H - 100 = \frac{H - 150}{4}$$

P = poids en kilogrammes

H = hauteur en centimètres

En fait, les études statistiques montrent que cette formule n'est valable dans les deux sexes que pour les sujets d'âge moyen. Elle surestime légèrement le poids des enfants et adolescents entre 5 et 18 ans, elle n'est plus valable avant 4 ans.

La formule de LORENTZ ne peut plus servir à elle seule pour déterminer la masse sanguine physiologique dès que le poids réel du sujet s'écarte de ce poids idéal. Cette formule tient compte uniquement de la taille des sujets et l'on conçoit aisément que deux sujets de taille identique doivent avoir des volémies variables si leur corpulence est très différente.

Chez les sujets s'écartant de ce type, il conviendra donc de faire jouer un nouveau facteur correctif de ce poids théorique pour pouvoir atténuer les variations.

En effet, chez les sujets maigres, lorsqu'on exprime les résultats en millilitres par kilogrammes de poids réel, ceux-ci sont supérieurs à ceux des sujets obèses. Autrement dit, lorsque les chiffres sont indiqués en millilitres par kilogramme de poids théorique calculé par la formule de LORENTZ, ils sont supérieurs chez les obèses et inférieurs chez les maigres, la différence provenant alors de la quantité de sang contenu dans le tissu adipeux.

On s'est aperçu dans ces cas que l'utilisation de la notion de surface corporelle devenant intéressante, la surface cutanée, tout en croissant avec le poids, est moins influencée par lui que par la taille.

Pour corriger de telles différences physiologiques en fonction de la corpulence des sujets, divers auteurs ont proposé de calculer d'abord le volume sanguin théorique d'après le poids qui leur est donné par la formule de LORENTZ puis de corriger la volémie en la multipliant par le facteur $\frac{S}{S_{th}}$.

S représente la surface réelle du malade et S_{th} sa surface théorique telles que nous les donnent les tables de DUBOIS et DUBOIS.

On a donc :

$$\text{Volume sanguin normal} = \text{volume sanguin théorique} \times \frac{S}{S_{th}}$$

Comme le volume sanguin théorique est proportionnel au poids théorique, tel que le donne la formule de LORENTZ, nous avons utilisé pour nos calculs directement un poids théorique tel que sa valeur soit donnée par la formule :

$$P = (H - 100 - \frac{H - 150}{4}) \times \frac{S}{S_{th}}$$

ce qui revient évidemment au même.

En réalité d'autres facteurs physiologiques interviennent.

Leur importance est variable et il faut les bien connaître car, si les uns sont négligeables, d'autres ne le sont pas.

Les valeurs normales sont différentes selon le sexe.

Il semble que chez les nouveaux-nés, la volémie soit proportionnelle à l'hématocrite. Chez le nourrisson, hématocrite et volémie sont généralement plus bas que chez l'adulte, alors que chez l'enfant le nombre de millilitres de sang par kilogramme est sensiblement le même que chez l'adulte.

Chez la femme enceinte, la fonction plasmatique commence à s'accroître à partir du 3ème mois pour atteindre un maximum au neuvième mois. L'accroissement du volume globulaire est moindre, ce qui explique la baisse simultanée de l'hématocrite veineux. Quoiqu'il en soit, la grossesse constitue en principe une contre-indication à l'utilisation des produits radio-actifs.

Les variations de la masse sanguine s'observent encore au cours du nycthémère. Elle serait plus élevée la nuit peut être en raison de la légère hypotension avec baisse de la filtration rénale. Après les repas, le volume sanguin augmente jusqu'à 500 millilitres, il en est de même après une grande ingestion de liquide. Trois à quatre heures après les repas, il y a retour à la normale.

La position du sujet entraîne encore des perturbations concernant essentiellement le volume plasmatique. Celui-ci baisse d'environ 300 millilitres chez le sujet en position verticale puis revient à son point de départ après quelques heures de decubitus, si bien que l'hématocrite peut varier lui-même de façon notable. Il semble cependant qu'un repos alité de 2 à 3 semaines entraîne une baisse de l'espace plasmatique de l'ordre de 500 millilitre chez l'adulte.

L'activité physique, par contre, semble entraîner peu de modifications.

Si, à ces modifications physiologiques, on ajoute celles produites par diverses thérapeutiques chez le malade, on conçoit avec quelle prudence on devra interpréter un résultat comme significatif du point de vue pathologique. Néanmoins, ces divers facteurs en dehors du poids et de la taille interviennent surtout pour le volume plasmatique, le volume globulaire par contre offre une plus grande stabilité.

Nous envisagerons donc successivement les valeurs données : comme théoriquement normales, tout en sachant dans quelle mesure il faut leur garder un sens large.

La diversité des normes s'explique, non pas tant par les variations physiologiques qui, statistiquement, devraient aboutir à une moyenne valable, mais surtout par les diverses méthodes utilisées. Les résultats sont variables d'une part avec les produits de dilution utilisés et, d'autre part, avec les méthodes de calcul employées. Nous montrerons par un exemple théorique fictif combien la façon de faire les calculs intervient dans les résultats. Les diverses méthodes de calcul, plus ou moins justifiées par leurs auteurs, viennent encore compliquer un problème déjà difficile à résoudre.

LES RESULTATS DES VOLUMES GLOBULAIRES ET PLASMATIQUES

Si l'on tient compte des méthodes employées et des divers modes de calcul, on peut admettre certaines valeurs moyennes considérées comme normales avec une assez bonne précision. L'absence de statistique personnelle valable nous a fait admettre comme normales les valeurs données par divers auteurs ayant étudié ce problème de façon systématique. Les résultats sont d'ailleurs assez homogènes d'une étude à l'autre.

Les valeurs statistiques

J. HOPPER, E. BROWN, R. WENNESLAND, J. L. HODGES et leurs collaborateurs ont fait des études statistiques importantes chez les sujets normaux des deux sexes. Nous avons utilisé dans nos travaux une technique analogue à la leur.

Les mesures ont été effectuées chez des sujets en bonne santé répondant aux normes physiologiques :

- les volontaires ont subi un examen clinique complet avec étude des antécédents, mesure de la tension artérielle, examen des urines, formule et numération sanguine, vitesse de sédimentation, électrocardiogramme, sérologie syphilitique et radiographie thoracique.
- La statistique concernant les sujets de sexe masculin compte 201 mesures parmi les prisonniers de Saint-Quentin dans une région ne subissant guère de modifications climatiques saisonnières.
- Pour le sexe féminin, 101 personnes de 16 à 77 ans ont été étudiées. Les auteurs pour établir leurs résultats n'ont pas retenu les sujets dont le poids dépassait de 23 à 58 % les valeurs moyennes.

Les résultats

Ils sont donnés à l'aide de tables spéciales permettant de déterminer les volumes globulaires et plasmatiques en fonction de poids et de la taille réels dans chacun des deux sexes.

Chez l'homme, le volume globulaire théorique, exprimé en millilitres est donné par la formule suivante :

$$VG = 8,6 \times \text{hauteur (en cm)} + 18,6 \times \text{poids (en kg)} - 830$$

Chez la femme, le volume globulaire est relativement moins élevé :

$$VG = 7,5 \times \text{hauteur (en cm)} + 14,3 \times \text{poids (en kg)} - 603$$

Il faut cependant signaler que le volume déterminé par la dilution du chrome 51 est calculé à partir du rapport entre le nombre de coups minute injecté au malade et le nombre de coups minute dans un millilitre de sang veineux. Ce rapport en millilitres indique le volume sanguin total. Le volume globulaire est le produit de la volémie par l'hématocrite veineux. Ainsi calculé, le volume globulaire est certainement supérieur dans la plupart des cas à sa valeur réelle dans l'organisme.

L'essentiel, lorsque l'on se réfère aux tables données par les auteurs, est donc de calculer de la même façon l'espace hématies. Les auteurs justifient cette façon de procéder par le fait que les différents facteurs correctifs de l'hématocrite sont assez mal déterminés, notamment dans les cas pathologiques qui constituent les indications de cet examen.

Les volumes sanguins rapportés à l'unité de poids

Quel que soit le produit utilisé pour mesurer l'espace plasmatique ou globulaire, on préfère actuellement en France exprimer les résultats en millilitres par kilogramme de poids théorique. Les chiffres admis comme physiologiques sont de 68 millilitres de sang total par kilogramme de poids pour l'homme avec 26,5 millilitres de globules rouges et 41,5 millilitres de plasma. Chez la femme, on admettra respectivement 66 millilitres, 24,5 et 41,5. Un facteur correctif de l'hématocrite (0,86) sur lequel nous reviendrons, intervient ici dans les calculs.

LE VOLUME SANGUIN TOTAL

Connaissant le volume de dilution des globules rouges marqués au chrome ou celui de la R. I. H. S. A. et en admettant que ces espaces répondent bien au volume globulaire et au volume plasmatique, il était logique, à partir d'une de ces mesures et à l'aide de l'hématocrite veineux, de chercher à déterminer le volume sanguin total.

En réalité, dès que l'on a pu marquer simultanément ces deux espaces de dilution, on s'est aperçu que les résultats n'étaient pas concordants.

MESURE INDIRECTE DU VOLUME SANGUIN TOTAL A L'AIDE DE L'HEMATOCRITE

GIBSON, PEACOCK, SELIGMAN et SACK ont étudié en 1946 les rapports entre les volumes de dilution des colorants plasmatiques et des globules rouges marqués au fer radio-actif chez 40 sujets normaux et chez 40 chiens. Ils ont constaté alors que le rapport entre le volume globulaire ainsi apprécié et le volume sanguin total calculé en additionnant volume globulaire et volume plasmatique était nettement inférieur à celui de l'hématocrite veineux. Ce rapport entre l'hématocrite sanguin total ou somatique et l'hématocrite veineux est de l'ordre de 0,91 aussi bien chez l'homme que chez le chien. Il en est de même expérimentalement chez le chien après une hémorragie.

On interprète habituellement ce phénomène par le fait que l'hématocrite varie d'un endroit à l'autre de l'organisme. Ainsi pour GIBSON et ses collaborateurs, chez l'animal avec un hématocrite moyen de 43 % on a un hématocrite selon les organes de 80 % pour la rate, 40 % pour le foie, 35 % pour les poumons, 20 à 25 % pour le coeur et les muscles, 15 à 20 % pour le rein, le tractus intestinal et le cerveau. A l'intérieur des vaisseaux capillaires, l'hématocrite est toujours inférieur à celui des gros vaisseaux et on admet que 17% environ du volume sanguin total est à l'intérieur des petits vaisseaux.

Ainsi faut-il tenir compte, du moins chez le sujet normal, de deux facteurs correctifs de l'hématocrite.

Même après centrifugation, les globules rouges ne s'entassent pas les uns sur les autres sans laisser entre eux une certaine quantité de plasma. Cette quantité de plasma lié aux hématies après ultra-centrifugation est estimée à 5 pour cent environ du volume de la couche globulaire. En fait, ce chiffre est variable selon les conditions de centrifugation. Nous avons pu le déterminer pour nos mesures de la façon suivante. Après avoir déterminé la teneur en iodures du plasma qui est de l'ordre de un pour cent en moyenne, il est possible, lors d'un examen par la R.I.H.S.A. de mesurer l'activité de la suspension globulaire. Après centrifugation à 3.500 tours/minute (83 g) pendant 20 minutes, comme pour la détermination de l'hématocrite, on prélève deux échantillons de un millilitre de plasma. Ensuite le plasma surnageant dans le tube à centrifugation est éliminé à l'aide d'une trompe à eau. Puis deux échantillons d'un millilitre chaque de globules rouges sont prélevés. On détermine l'activité d'un millilitre de plasma dont on retranche 1 %. Puis, ensuite celle de la suspension de globules rouges est mesurée et l'on retranche également la part qui revient aux iodures supposés diffusés librement, soit 1 % de l'activité d'un millilitre de plasma. Enfin, le rapport entre l'activité ainsi calculée de la suspension de globules rouges à celle du plasma donne le taux de plasma lié. Nos mesures, dans les conditions ci-dessus, nous ont donné des taux de l'ordre de 2 à 3 %. Quoiqu'il en soit, ce premier facteur correctif de l'hématocrite peut être apprécié assez facilement pour chaque laboratoire dans ses conditions habituelles de fonctionnement. L'essentiel étant bien entendu de choisir les mêmes conditions que celles qui sont utilisées pour déterminer l'hématocrite veineux.

Le deuxième facteur correctif, tel qu'il a été déterminé par les expériences de GIBSON et ses collaborateurs, peut être estimé à 0,91, chiffre qui indique le rapport moyen entre l'hématocrite somatique et l'hématocrite veineux lu.

Si l'on admet par exemple pour les deux termes correctifs respectivement 0,95 et 0,91, la correction finale sera
 $0,95 \times 0,91 = 0,864$ d'où :

hématocrite somatique = 0,864 hématocrite veineux mesuré.

On appellera cet hématocrite somatique, hématocrite corrigé hc.

Pour calculer le volume sanguin total à partir du volume globulaire, on pourra donc procéder ainsi :

$$VST = \frac{VG \times 100}{hc}$$

A partir du volume plasmatique seul, la formule de calcul serait :

$$VST = \frac{VP \times 100}{100 - hc}$$

Connaissant le volume sanguin total (VST), on peut en déduire l'espace méconnu selon la méthode employée, par simple soustraction.

En réalité, ces calculs ne sont pas dépourvus de nombreuses critiques.

En pathologie, lorsqu'on applique les méthodes de marquage simultané des globules rouges et de l'albumine, le rapport entre les hématocrites somatique et veineux varient non seulement d'un sujet à l'autre, mais encore chez un même sujet, à tel point qu'il a été possible de suivre cette variation et de la considérer comme un élément permettant de surveiller l'évolution des cardiopathies. La compensation cardiaque de sujets préalablement en insuffisance se traduit habituellement par une chute du volume plasmatique avec élévation du rapport

$$\frac{\text{hématocrite somatique}}{\text{hématocrite veineux.}}$$

Inversement, au cours des affections avec importante splénomégalie, ce rapport peut être supérieur à l'unité, la rate constituant un réservoir important de globules rouges peu dilués dans le plasma.

Nous avons pu vérifier, dans un cas d'albuminurie importante, que nous rapportons comme exemple de double marquage, l'énorme disparité entre le volume de dilution RIHSA et celui du plasma qui aurait été calculé indirectement après marquage isolé au chrome et à l'aide de l'hématocrite corrigé. Le volume plasmatique calculé indirectement était de 2.110 ml et de 3.350 ml par calcul direct de l'espace RIHSA, toute cause d'erreur technique semblant écartée.

Il est probable qu'intervienne, du moins dans les cas pathologiques, un autre facteur. Certains pensent que l'albumine a un espace de dilution plus grand que celui des cellules marquées. De là à conclure que la RIHSA est distribuée à l'extérieur des vaisseaux,

Sans tenter l'interprétation exacte de ces phénomènes, il convient de considérer avec prudence les résultats. Le marquage des hématies par le chrome 51, toute erreur technique écartée et en dehors d'une splénomégalie importante semble mesurer le volume globulaire circulant. Le meilleur argument en faveur de cette hypothèse est la remarquable stabilité de la radio-activité sanguine dans les délais habituels de mesure. La RIHSA mesure un certain espace de dilution que l'on peut appeler espace-albumine initial sans préjuger de sa réelle signification, surtout dans le domaine pathologique.

Quant aux tentatives de mesures indirectes du volume sanguin, elles ne doivent être admises qu'avec une grande prudence.

Pour remédier à cet inconvénient, on a essayé de mesurer simultanément les deux espaces albumine et hématie par l'iode et le chrome, c'est à dire par les méthodes de double marquage; nous allons voir leur technique, les résultats que l'on peut espérer mais aussi les limites de cet examen.

LES METHODES DE DOUBLE MARQUAGE OU LA MESURE DIRECTE DU VOLUME SANGUIN TOTAL

L'impossibilité de déterminer avec rigueur le volume sanguin total à partir des volumes plasmatique ou globulaire isolé a conduit naturellement à mesurer simultanément ces deux espaces.

Les premières tentatives furent faites avec l'emploi simultané de colorants plasmatiques et de corps radio-actifs marquant les hématies. En fait, il est possible de mesurer simultanément ces deux espaces intra-vasculaires à l'aide de l'albumine radio-iodée et du chrome.

Plusieurs procédés ont été préconisés. Cette technique, bien que plus délicate encore que celles utilisées pour les marquages simples, permet de s'affranchir de l'incertitude sur laquelle plane la détermination de l'hématocrite somatique.

Le principe de séparation spectrométrique est de tous les procédés le plus élégant. Mais le problème est ici particulièrement difficile, en raison de la répartition spectrale de ces deux isotopes. Leurs énergies principales sont très proches l'une de l'autre, la raie du chrome a un pic de 0,32 mev, alors que la raie principale de l'iode 131 correspond à une énergie de 0,364 mev. La proximité de ces deux raies rend leur discrimination difficile, avec les appareillages dont nous disposons en pratique hospitalière.

Le principe de la méthode consiste donc à repérer très exactement les maximums énergétiques de chacun des deux isotopes pris séparément, puis d'étudier la part énergétique qui revient à chacun des isotopes pour l'énergie donnée.

On sait que pour chaque canal qui sera choisi pour les mesures, le taux de comptage est proportionnel à la surface de la courbe comprise entre les deux bornes de la canalisation. En ce qui concerne l'utilisation simultanée du chrome et de l'iode, le chevauchement des 2 photopics ne permet pas leur complète séparation. Un degré de séparation satisfaisant peut cependant être obtenu par un choix approprié du canal et de sa largeur.

Sur le plan pratique : on ajuste le gain de telle sorte que le pic de 0,32 mev du chrome 51 réponde à un voltage déterminé sur l'analyseur. La largeur de bande du canal sera par exemple de 5 volts pour englober largement le pic du chrome.

On détermine de même un voltage correspondant au pic 0,364 mev de l'iode 131 et l'on prend une largeur suffisante du canal par exemple 2 volts pour englober le pic de l'iode.

Nous appellerons canal 1 la première sélection utilisée et canal 2 la seconde.

Soit par exemple C1 l'activité du chrome 51 au canal 1 et C2 l'activité de ce même radioélément au canal 2 ; I1 l'activité de l'iode 131 au canal 1 et I2 au canal 2 on peut déterminer les activités du mélange A_1 et A_2 respectivement au canal 1 et 2.

On a :

$$A_1 = C_1 + I_1$$

$$A_2 = C_2 + I_2$$

Or, à partir des solutions étalons, il est possible de déterminer les rapports $\frac{C_2}{C_1}$ et $\frac{I_1}{I_2}$ soit k_c et k_i

On a donc :

$$C_2 = k_c C_1 \text{ et}$$

$$I_1 = k_i I_2$$

On obtient donc deux équations :

$$A_1 = C_1 + k_i I_2 \quad (1)$$

$$A_2 = k_c C_1 + I_2$$

$$\text{D'où } k_i A_2 = k_i k_c C_1 + k_i I_2 \quad (2)$$

$$(1) - (2)$$

$$\begin{aligned} A_1 - k_i A_2 &= C_1 (1 - k_i k_c) \\ \text{d'où } C_1 &= \frac{A_1 - k_i A_2}{1 - k_i k_c} \end{aligned}$$

$$\text{De même } I_2 = \frac{A_2 - k_c A_1}{1 - k_i k_c}$$

Comme habituellement, les valeurs de k_i et k_c sont de l'ordre de 0,06 et 0,08 leur produit $k_i k_c$ est négligeable et on tire finalement

$$C_1 = A_1 - k_i A_2$$

$$I_2 = A_2 - k_c A_1$$

On peut donc connaître l'activité du mélange en rapport avec le chrome et l'activité en rapport avec celle de l'iode pour des bandes énergétiques données.

Il suffit ensuite de comparer les activités du chrome et de l'iode avec celles des ballons témoins dans les mêmes bandes d'énergie. Une fois déterminé par calcul ce qui revient au chrome et ce qui revient à l'iode, il est facile de conduire les opérations de la même façon que pour les mesures séparées des volumes globulaires ou plasmatiques.

Une autre méthode de séparation spectroscopique que nous avons utilisée est très voisine de la précédente.

On mesure dans des conditions standards l'activité d'un échantillon d'iode 131 puis celle d'un échantillon de chrome 51. Soit x et y l'activité de chacun de ces échantillons.

En se plaçant ensuite au pic du chrome avec canal de 4 volts, on détermine le pourcentage de l'activité mesurée pour l'iode 131 soit a , puis celui du chrome 51 soit b .

On a ainsi deux équations :

$$x + y = \text{activité totale du mélange}$$

et $ax + by = \text{activité partielle du mélange au pic du chrome}$.
Connaissant a et b , il est facile en mesurant les activités du mélange des 2 isotopes globale et au pic du chrome choisi de calculer x et y .

Une dernière méthode qui a été préconisée mérite d'être signalée. Elle consiste à déterminer dans un premier temps le pourcentage exact entre l'activité d'un échantillon d'iode 131 pour les hautes énergies captant uniquement les raies de 0,64 et de 0,72 mev et celle pour un canal déterminé englobant les basses énergies de l'iode. Il suffira ensuite de mesurer l'activité du mélange au canal préalablement choisi correspondant aux basses énergies de l'iode puis aux hautes énergies ne comptant par conséquent que l'activité de l'iode. L'avantage de cette méthode est de ne pas essayer de séparer les pics de 0,32 et 0,364 mev et impose une moins grande stabilité de l'installation. Elle a par contre l'inconvénient majeur d'introduire quelques inexactitudes statistiques en raison du faible taux d'activité de l'iode aux hautes énergies qui ne représente que 5 pour cent environ de celle correspondant aux basses énergies.

L'écueil le plus important de toutes ces méthodes de séparation spectrométriques tient d'une part à la relative complexité de l'examen et, d'autre part, à la nécessité de posséder un très bon appareillage parfaitement stable. L'idéal serait dans ce domaine de posséder un compteur à scintillation à multi-canaux. La remarquable qualité de ces appareils laisse supposer la possibilité de réaliser cette méthode sur un plan pratique.

En fait, les conditions matérielles ne nous ont guère permis de réaliser des mesures suffisamment précises par spectrométrie et nous avons préféré agir différemment pour le double marquage.

Nous utilisons la technique suivante

Dans un premier temps, nous préparons deux échantillons destinés à être injectés au malade.

Le premier est un échantillon de sang prélevé au malade avant l'examen et marqué par du chrome 51 selon la technique habituelle.

Le second est un échantillon de RIHSA d'activité habituelle, dilué dans du sérum physiologique.

Deux ballons témoins sont préparés dans les conditions habituelles, l'un renfermera la dilution du chrome 51 dans un volume connu, l'autre celle de la solution de RIHSA dans un volume également connu.

Dans un deuxième temps une solution de sérum physiologique est installée en perfusion au bras du malade.

- 15 ml d'hématies marquées au chrome 51 sont administrés au malade. Les prélèvements sanguins sont effectués à l'autre bras à l'aide d'une aiguille à demeure 10 et 20 minutes après l'injection.

- puis à ce moment, nous reposant sur la remarquable stabilité habituelle de l'activité du chrome dans le sang, on administre la solution de RIHSA préparée et 3 prélèvements sont alors effectués avec l'aiguille laissée à demeure à l'autre bras.

Les mesures sont les suivantes :

- Détermination de l'hématocrite

- Calcul de l'activité du chrome dans les 2 premiers échantillons de sang total et sur une suspension globulaire pure avec vérification de la non activité du plasma.

- Mesure ensuite de l'activité des 3 échantillons suivants sur sang total, globules rouges et plasma.

Résultats

L'activité des globules rouges dans les 2 premiers tubes par rapport à celle du ballon témoin permet de calculer l'espace de dilution du chrome.

L'activité du plasma des 3e, 4e et 5e tubes permet par comparaison avec le second ballon témoin de calculer l'espace de dilution de la RIHSA.

Les autres mesures servent d'éléments de contrôle et ne sont pas indispensables.

Exemple

Un examen par double marquage conformément au protocole que nous venons d'indiquer, nous montre à quel point il peut être difficile et même incertain de mesurer indirectement le volume sanguin total en pathologie.

Monsieur H..., 22 ans, 1,74 mètre, 60 kg, est suspect de polyglobulie et présente une albuminurie chronique.

Vingt millilitres de son sang sont marquées au chrome 51 et on prépare une dilution de 35 microcuries de RIHSA sans 2,5 ml de sérum physiologique.

Les conditions de l'examen étant celles que nous avons indiquées, on obtient les résultats indiqués sur les tableaux

Le chrome est injecté au temps 0

Prélèvements :	tube A	10'
	tube B	20'

†	Injectons de la R.I.H.S.A.	temps	25'
---	----------------------------	-------	-----

Prélèvements :	tube C	35'
	tube D	45'
	tube E	55'

Les résultats obtenus vont pouvoir être comparés aux activités injectés.

- En ce qui concerne le chrome, on a mis dans le ballon de 200 ml 1/15e de la solution d'hématies marquées injectées au malade. La moyenne des divers prélèvements dans ce récipient donne toutes corrections faites 723 c/m.

On a donc injecté :

$725 \times 15 \times 200 = 2.169.000$ c/m au patient.

Les pertes minimums de comptage obtenues par examen du liquide de rinçage du matériel donnent 38.750 c/m. On estime l'activité du chrome réellement injecté à 2.100.000 c/m ce qui représente un volume globulaire de

$$\frac{2.100.000}{1.402} = 1.500 \text{ ml}$$

Si l'on admet, comme nous allons le montrer, que 4 % du plasma reste liés aux globules rouges après centrifugation, on obtient pour volume globulaire :

$$1.500 \times 0,96 = 1.440 \text{ ml}$$

- En ce qui concerne la R.I.H.S.A., dans un ballon témoin de 500 ml de sérum physiologique, on avait dilué 1/10e de la dose d'albumine marquée injectée au malade. L'activité moyenne de un ml de cette dilution étant de 4.193 c/m, il a été théoriquement injecté au malade :

$$10 \times 500 \times 4193 = 21.000.000 \text{ c/m}$$

les pertes d'injection estimées à 23.850 c/m ont été négligées.

Le volume plasmatique déterminé par calcul direct est estimé à :

$$\frac{21.000.000}{6.258} = 3.350 \text{ ml}$$

- Finalement, les résultats concernant cet examen peuvent s'exprimer ainsi :

- Poids réel du malade 60 kg
- Taille 174 cm
- Poids théorique (LORENTZ) 68 kg₂
- Surface réelle 1,72 m₂
- Surface théorique 1,82 m₂
- Poids théorique $68 \times \frac{172}{182} = 64 \text{ kg}$
- Espace hématie 1.440 ml
- Espace R.I.H.S.A. 3.350 ml
- Somme des 2 espaces 4.800 ml
- Rapport $\frac{\text{espace hématie}}{\text{espace hématie} + \text{espace RIHSA}} = 31 \%$
- Par kg de poids théorique en ml :

- Espace hématie 22,5
- Espace R.I.H.S.A. 52 ml

Cet exemple, non rare en pathologie, appelle donc un certain nombre de commentaires :

Le volume globulaire directement déterminé est légèrement abaissé contrairement à ce que laissaient prévoir les résultats cliniques. Cet abaissement est d'environ 15 %, ce qui nous paraît à la limite des chiffres significatifs. Si d'ailleurs nous avons admis comme poids théorique, le poids réel du malade, cet abaissement n'aurait été que de 9,5 %.

Quant à l'espace plasmatique intra-vasculaire, s'il correspondait réellement à l'espace de dilution de la R.I.H.S.A., il serait augmenté de 25 %, chiffre qui serait alors significatif.

On peut tirer de l'examen précédent un certain nombre d'autres données :

- d'une part, on peut évaluer la fraction plasmatique liée aux globules rouges. Comme nous l'avons maintes fois vérifié, la fraction d'iodures dans la R.I.H.S.A. est en moyenne de 1 pour cent lorsqu'elle arrive au laboratoire. On peut donc estimer qu'environ 62 coups/minute de l'activité des globules rouges après injection de l'albumine marquée est due à la diffusion intra-cellulaire des iodures. L'augmentation moyenne d'activité de la suspension globulaire après injection de R.I.H.S.A. est donc si on élimine les iodures

$$1713 - (1402 + 62) = 249 \text{ coups/minute}$$

ce qui représente, étant donnée l'activité du plasma

$$\frac{249}{6.258} = 0,04 \text{ ml}$$

Donc, dans nos conditions de centrifugation, la fraction plasmatique liée aux globules est de 4 %, ce qui donne comme premier facteur correctif de l'hématocrite veineux 0,96.

L'hématocrite veineux lu étant de 46 % et l'hématocrite somatique étant, si le volume R.I.H.S.A. correspond au volume plasmatique, 31 %, il faudrait donc admettre comme facteur correctif 0,67 au lieu de 0,88, comme nous le faisons habituellement.

A titre d'exemple, nous donnons les résultats tels qu'ils auraient été communiqués si les mesures avaient été faites :

- Avec le chrome seul :

V.G.	=	1.440	ml
V.S.T.	=	3.550	ml
V.P.	=	2.110	ml

- avec la R.I.H.S.A. seule :

V.P.	=	3.350	ml
V.S.T.	=	5.600	ml
V.G.	=	2.250	ml

Cet exemple illustre suffisamment dans un cas extrême l'impossibilité de mesurer indirectement de façon certaine le volume sanguin total.

Dans ce cas, la première hypothèse pour expliquer un tel désaccord entre le rapport de l'hématocrite somatique à l'hémato-

crite veineux est que l'albumine a diffusé immédiatement en dehors des vaisseaux. En effet, la radio-activité plasmatique peut être considérée comme relativement stable pendant la durée de l'examen. Par contre, l'élimination urinaire était par rapport à l'activité injectée d'iode 131 de 2,5 % dans les 6 premières heures, 4,2 dans les 12 premières heures et de 9,5 % après 24 heures.

Au total, cette méthode de double marquage nous donnera peut-être des résultats intéressants en pathologie et chez le sujet normal. Chez ce dernier, la plupart des auteurs qui ont marqué simultanément le plasma et les hématies s'accordent à trouver un facteur correctif de l'hématocrite voisin de 0,91. Mais dans le domaine de la pathologie qui nous intéresse surtout, les rapports entre hématocrite somatique et hématocrite veineux sont variables d'un cas à l'autre.

L'avantage essentiel de la méthode serait donc de s'affranchir du calcul de l'hématocrite.

Néanmoins, ces procédés ne sont pas exempts de reproches. D'une part, les manipulations sont longues, ainsi que les calculs et la multiplicité des manipulations augmentent les risques d'erreur. D'autre part, la radio-activité injectée au sujet est plus élevée, surtout lorsqu'on veut utiliser les procédés de séparation des émissions des raies des radio-éléments pour avoir des quantités mesurables.

MESURE DE L'ACTIVITE DES GLOBULES ROUGES

PRELE- VEMENTS	C/M	M. P.	MOYENNE	MOYENNE GENERALE
TUBE A	1.724	280		
TUBE B	1.641	280	1.402	1.402
TUBE C	1.988	280		
TUBE D	2.024	280	1.744	1.713
TUBE E	1.967	280	1.687	

MESURE DE L'ACTIVITE PLASMATIQUE

PRELE- VEMENTS	C/M	M. P.	MOYENNE	MOYENNE GENERALE
TUBE C	6.456 6.637	290		
	6.714 6.619	290	6.216	
TUBE D	6.846 6.600	290		
	6.526 6.452	290	6.316	6.258
TUBE E	6.525 6.513	290		
	6.491 6.598	290	6.242	

MESURE DE L'ACTIVITE DU SANG TOTAL

PRELE- VEMENTS	C/M	M. P.	MOYENNE	MOYENNE GENERALE
TUBE A	893 865	220		
	818 846	220		
TUBE B	841 829	220		625
	848 828	220	616	
TUBE C	4.207 4.314	250		
	4.207 4.261	250	3.987	
TUBE D	4.303 4.264	250		
	4.323 4.223	250	4.028	3.982
TUBE E	4.116 4.118	250		
	4.186 4.305	250	3.931	

CONCLUSIONS

Le but de ce travail a été d'adapter les méthodes de mesure de la masse sanguine par les agents radio-actifs aux conditions particulières de la réanimation médicale. Pour cela, nous avons comparé les procédés de détermination de la volémie à l'aide de la sérum albumine humaine radio-iodée et du chrome radio-actif.

Sur un plan purement technique, il est possible actuellement de donner des résultats valables avec une approximation de l'ordre de 10 pour cent, aussi bien en ce qui concerne l'espace dilution de la sérum albumine que l'espace hématies après marquage au chrome 51. A côté de ces variations en rapport avec les conditions mêmes de l'examen, il ne faudra jamais oublier, dans l'interprétation des résultats, les modifications physiologiques des espaces mesurés qui sont de l'ordre de 5 pour cent d'après les données habituelles de la littérature médicale.

Sur le plan pathologique, seuls les résultats communiqués pour l'espace de dilution du produit sont certains.

- La sérum-albumine marquée mesure l'espace de dilution de l'albumine
- Le chrome radio-actif mesure l'espace hématies-circulantes
- Toute déduction indirecte du volume sanguin total, n'est qu'une probabilité basée sur la moyenne du rapport $\frac{\text{hématocrite somatique}}{\text{hématocrite veineux}}$ tel que nous l'avons trouvé défini.

En réanimation médicale, la détermination du volume sanguin circulant revêt un grand intérêt pour chiffrer l'importance des perturbations hémodynamiques. En effet, la détermination du volume plasmatique circulant est considérée aujourd'hui comme le fait physiologique fondamental de presque toutes les variétés de choc. Les

modifications cliniques et biologiques observées, malgré leur valeur de premier plan, ne peuvent remplacer un résultat chiffré.

Les indications à l'emploi des méthodes de mesure de la volémie résultent des possibilités respectives de chacune des deux techniques :

- Utilisation du chrome seul comme procédé de marquage : chaque fois qu'il importe de connaître le volume globulaire. C'est le cas des sujets qui présentent une anémie ou une polyglobulie qu'elles soient chroniques ou aiguës, avec toutes les possibilités complémentaires que cette méthode d'examen autorise.

- Emploi de la R.I.H.S.A. chaque fois qu'il est utile de connaître le volume plasmatique avec les réserves suivantes. Si l'espace de dilution est diminué avec une radio-activité sanguine stable dans les 3 échantillons, on a la certitude de mesurer l'espace plasmatique circulant. Si, par contre, l'espace de dilution est augmenté, même avec une radio-activité stable, il faudra interpréter prudemment la signification des résultats. Il n'est pas impossible que dans certains cas, il puisse y avoir une fuite immédiate du plasma dans les espaces interstitiels par suite d'une augmentation de la perméabilité capillaire comme l'hypothèse a été émise au cours de certains chocs médicaux. Dans ces cas, l'espace mesuré pourrait paraître normal ou même augmenté alors même que la masse sanguine serait en réalité diminuée. Nous n'avons pas connaissance de la confirmation certaine de cette hypothèse.

La détermination du volume sanguin devrait faire partie du bilan humoral de chaque malade nécessitant une thérapeutique de réanimation médicale au même titre que l'ionogramme. Un tel examen à l'arrivée du malade et si besoin une nouvelle détermination en cours de traitement constitueraient de précieux auxiliaires.

L'idéal sur le plan technique réside dans la méthode du double marquage. Bien qu'elle soit plus longue et plus délicate, elle est cependant la seule méthode qui puisse mesurer directement et simultanément l'espace sérum-albumine et l'espace hématies. Elle nécessite un laboratoire spécialisé muni d'un matériel approprié et adapté aux conditions de fonctionnement d'urgence.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

J. HAMBURGER

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMS R. , IVOR B.A. , WOODWARD C. , MILTON M.A. ,
CRANE G. , HOLLOWAY J.E. -

The simultaneous determination of Cr 51 and I 131 activities in doubly labeled blood -
J. Lab. Clin. Med. , 1958, 52, 754-761.

- 2 - ANCLA M. -

Le volume sanguin des polyglobulies mesuré par les hématies marquées au Cr51. Ses modifications dans les maladies de Vaquez traitées par P 32, soit par saignées, soit par les deux méthodes combinées -
1959, Thèse, Paris.

- 3 - ANDRE R. , COMBRISSEON A. , WATEL G. -

La reconstitution de la masse sanguine dans les hémorragies graves. Aide apportée par la mesure du volume globulaire au moyen des hématies marquées au Cr 51.
Presse médicale, 1958, 66, n° 10, 192 - 196.

- 4 - BEIERWALTES W. , JOHNSON P. , SOLARI A. -

Clinical use of radioisotopes.
1957, W.B. Saunders Company, ad. , Philadelphie, Londres.

- 5 - BERSON S.A. , YALOW R. , AZULAY A. , SCHREIBER S. ,
ROSWIT B. -

The biological decay curve of P 32 tagged erythrocytes.
Application to the study of acute changes in blood volume.
J. Clin. Invest. , 1952, 31, n° 6, 581-591.

6 - BONFILS S. -

Les inconnues de l'ajustement circulatoire local. -
 Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 1960, 5, n° 5, 446-451.

7 - BRAUN E., HOPPER J., HODGES I.R., HODGES J.L.,
 HODGES J.R., WENNESLAND R., YAMAUCHI H., BRADLEY B.

Red cell and blood volume in relation to height and weight in
 101 healthy women -
 Clin. Res., 1961, 9, 91.

8 - BROWN E., HOPPER J., WENNESLAND R. -

Blood volume and its regulation.
 Ann. Rev. Physiol., 1957, 19, 231.

9 - CAZAL P. -

La masse sanguine et sa pathologie.
 1955, Masson et Cie ed., Paris, 22-41.

10 - CHALOM A.A., HAROLD N.E., AMIR RAFIC C. H. H.,
 EVELYN E.H., SOLOMON N.A. -

A rapid method for preparing washed red cell tagged with
 chromonium 51. -
 Lab. Clin. Med., 1959, 54, n° 2, 300-303.

11 - CHAPLIN H. jr, MOLLISON P.L., VETTER H. -

The body venous hematocrit ratio ; its constancy over a
 wide hematocrit range. -
 J. Clin. Invest., 1953, 32, 1309.

12 - CHAPLIN H. jr, MOLLISON P.L. -

Correction for plasma trapped in the red cell column of
 the hematocrit. -
 Blood, 1952, 7, 1227.

13 - COMBRISSE A.G. -

La mesure du volume sanguin et ses applications cliniques.
 France Med., 1959, n° 10.

14 - CRISPELL K.R., PORTER B., NIESET R.T. -

Studies of plasma volume using human serum albumin tag-
 ged with radioactive iodine 131. -
 J. Lab. Clin. Invest., 1950, 29, n° 5, 513-519.

15 - EBAUGH F.G., LEONIE P., EMERSON C.P. -

The amount of trapped plasma in the red cell mass of the hematocrit tube. -

J. Lab. Clin. Med., 1955, 46, 409.

16 - FRANK H., GRAY S.I. -

The determination of plasma volume in man with radioactive chromic chloride. -

J. Clin. Invest., 1953, 32, n° 10, 991-999.

17 - FURTH F.W. -

Effects of spherocytosis in volume of trapped plasma in red cell column of capillary and Wintrobe hematocrite. -

J. Lab. Clin. Med., 1956, 48, 421.

18 - GIBSON J.G., PEACOCK W.G., SELIGMAN A.M., SACK T. -

Circulating red cell volume measured simultaneously by the radio-active iron and dye methods.

J. Clin. Invest., 1946, 25, 838-847.

19 - GIBSON J.G., SELIGMAN A.M., PEACOCK W.G., AUB J.C., FINE J., EVANS R.D. -

The distribution of red cells and plasma in large and minute vessels of the normal dog, determined by radioactive isotopes iron and iodine. -

J. Clin. Invest., 1946, 25, 848-857.

20 - GRAY S.I., FRANK H. -

The simultaneous determination of cell mass and plasma volume in man with radioactive sodium chromate and chromic chloride. -

J. Clin. Invest., 1953, 32, n° 10, 1000-1004.

21 - GREGERSEN M.I., BOYDEN A.A., ALLISON A.B. -

Direct comparison in dogs of plasma volume measured with ⁵¹Cr and antigehe. -

Amer. J. Physiol. 1950, 163, 517.

22 - GREGERSEN M.I., RAWSON R.A. -

Blood volume.

Physiol. Rev. 1959, 39, 307.

- 23 - HAHN L., HEVESY G. -

A methode of blood volume determination.
Acta. Physiol. Scand., 1940, 1, 3.

- 24 - HAHN P.F., ROSS J.F., BALE W.F., WHIPPLE G.H.,
BALFOUR W.M. -

Red cell and plasma volume (circulating and total) as determined by radio-iron and by dye. -
J. Exp. Med., 1942, 75, 221.

- 25 - HAHN P.F., BALFOUR W.F., WHIPPLE G.H., BALE W.F.,
ROSS J.F. -

Red cell volume circulating and total as determined by radio iron.
Science, 1941, 93, 97.

- 26 - HLAD C.J., TANZ Jr., TANZ R.

An analysis of technical errors in radioalbumin blood volume methods and prestaton of a modified method.
J. Lab. Clin. Med. 1958, 52, n° 2, 289, 298.

- 27 - HOPE A., VEREL D. -

Further observations on the distribution of red cells and plasma in disease. The low body hematocrit : venous hematocrit radio. -
Clin. Sci., 1956, 15, 207.

- 29 - JAULIN P., ANDRE R., CONTE M. -

La mesure du volume sanguin total de de ses composants au moyen des hématies marquées au chrome radioactif au cours des hémorragies digestives graves. -
Rev. Prat. (Paris) 1961, 11, n° 12, 1237-1239.

- 30 - KRIEGER H., HOLDEN W.D., HUBAY C.A., SCOTT M.W.,
STORAASLI J.P., FRIEDEL H.L. -

Appearance of protein tagged with radioactive iodine in thoracic direct lymph. -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 73, 124.

- 31 - LILICUFELD L.S., KOVACH R.D., MARKS P.A., HERSHENSON L.M.,
RODNAU G.P., EBOUG F.G., FREIS E.D. -

The hematocrit of the lesser circulation in man -
J. Clin. Invest., 1956, 30, n° 12, 1385-1392.

32 - LAVERGNE G.H. -

Masse sanguine, sang, organes hématopoïétiques E.M.C.
éd., Paris, P. 1 300 C20.

33 - LA VONNE, SUM Y., KARLSON K.E. -

Methodologic and actual error of plasma volume determination. -
Surgery, 1958, 44, n°6, 1095-1105.

34 - LECORDIER M. -

Etude de la mesure du volume sanguin et de ses variations
par les hématies marquées au radiochrome 51. -
1959, Thèse, Lyon.

35 - LEVEY S., HAVER J., LONGHRIDGE R.H. -

Laboratory factors influencing the determination of plasma
volume using human albumin tagged with I 131. -
J. Lab. Clin. Med., 1953, 41, n°2, 316-322.

36 - LEVIS J.W. -

Blood and plasma volume determinations by means of radio-
active iodinated serum albumin. -
Rocky Mountain Med. J., 1957, 54, n°8, 813-816.

37 - MACINTYRE W.J., STORAASLI J.P., KRIEGER H., PRITCHARD
W.H., FRIEDEL H.L. -

I 131 labeled serum albumin : its use in the study of cardiac
out put and peripheral vascular flow.
Radiology, 1952, 59, 849.

38 - MARSHALL S.B., MC KEUZIC K.R. -

The use radioactive iodinated serum albumin for blood determi-
nations. -
Rocky Mountain Med. J., 1956, 53, n°8, 704-707.

39 - MENNELY G.R., KALTREIDER N.L. -

A study of the volume of the blood in congestive heart failu-
re : relation to other measurements in 15 patients. -
J. Clin. Invest., 1943, 22, 521.

40 - MAIR T.W., PRITCHARD W.H., FORD A.B. -

The early disappearance of I 131 serum-albumin from the
circulation of oedematous subjects and its complications
in the clinical determination of the blood volume. -
J. Lab. Clin. Med. 1956, 47, n°4, 503-512.

- 41 - MOLLISON P.L., VEALL N. -

The use of the isotopes ^{51}Cr as a label for red cells. -
Brit. J. Haemat., 1955, 1, 62.

- 42 - NAJEAN Y., BOIRON M. -

Renseignements fournis par les techniques actuelles d'explorations isotopiques au cours des anémies. -
Revue Prat. (Paris), 1959, 9, n° 14, 1561-1567.

- 43 - NOMOF N., HOPPER J., IR., BRAVN E., SCOTT K.,
WENNESLAND R. -

Simultaneous determinations of the total volume of red blood cells by use of carbon monoxide and chromonium ^{51}Cr in healthy and diseased human subjects.
J. Clin. Invest., 1954, 33, 1382.

- 44 - PRENTICE T.C., BORLIN N.I., HYDE G.M., PARSENS R.J.,
LAWRENCE J.H., PAT S. -

Total red cell volume, plasma volume and sodium space in congestive heart failure.
J. Clin. Invest., 1951, 30, 1471.

- 45 - PRITCHARD W.H., MAC INTYRE W.J., SCHMIDT W.C.,
BROFMAN B.L., MOORE D.J. -

The determination of cardiac output by continuous recording system utilising iodinated (I^{131}) human serum albumin. II. Clinical studies.
Circulation, 1952, 6, 572.

- 46 - PRITCHARD W.H., MOIR T.W., MAC INTYRE W.J. -

Measurement of the early disappearance of iodinated I^{131} serum albumin from circulating blood by a continuous recording method. -
Circulation Rev., 1955, 2, 19.

- 47 - QUIMBY E.H., FEITELBERG S., SILVER S. -

Radioactive isotopes in clinical practice. -
1958, Lea and Febiger, ed., Philadelphia.

- 48 - REEVE E.B. -

32 P. for measurement of blood volume. -
Brit. Med. Bull., 1952, 8, 181.

- 49 - REEVE E.B. , ALLEN T.H. , ROBERTS J.E. -

Blood volume regulation. -
Ann. Rev. Physiol. , 1960, 22, 349.

- 50 - REILLY W.H. , FRANCH R.M. , LAN FYK, SCOTT K.G. ,
WHITE W.E. -

Whole blood volume determined by radio-chromonium tagged
red cells. -
Circulation, 1954, 9, 571.

- 51 - SCHULZ A.L. , HAMMARSTEN J.F. , HELLER B.I. , EBERT
R.V. -

A critical comparaisn of the T 1824 dye and iodinated albu-
min methods for plasma volume measurement.
J. Clin. , Invest. , 1953, 32, 107.

- 52 - STERLING K. -

The turnover rate of serum albumin in man as mesured by
I 131 tagged albumin.
J. Clin. Invest. , 1951, 30, 1228, 1237.

- 53 - STERLING K. , GRAY S.J. -

Determination of the circulating red cell volume in man by
radio-active chromonium.
J. Clin. Invest. , 1950, 29, 1614.

- 54 - STOLL G. , BRUTENSTEIM C.

Détermination du volume plasmatique.
Gaz. Hop. , 1955, 127, n° 16, 613-614.

- 55 - STORAALSLI I.P. , KRIEGER H. , FRIEDEL H.L. , HOLDEN
W.D.

The use of radioactive iodinated plasma protein in the study
of blood volume.
Surg. Gynec. Obstet. , 1950, 91, 458-464.

- 56 - THISTLETHWATTE J.R. , SPENCER W.A. , ALBERT S.N.

Blood volume fluctuations determined by radioisotopes
of chromonium and radioactive iodinated serum-albumin.
Surg. Gynec. Obstet. 1957, 105, n° 1, 14-18.

- 57 - TUCKMAN J., FINNERTY F.A., BUCHHOLZ J.H. -

Discrepancy between body and venous hematocrits. Dilution curves of simultaneously administered I 131 H.S.A. and Cr 51 labeled erythrocytes in man.

J. Appl. Physiol., 1959, 14, 585.

- 58 - VEREL D. -

Observations on the distribution of plasma and red cells in disease.

Clin. Sci., 1954, 13, n° 1, 51-59.

- 59 - VENIS P. -

Les régulations du volume plasmatique. Faits nouveaux, idées nouvelles.

Sem. Hôp. Paris, 1957, 33, n° 29, 1878, 1883.

- 60 - WARREN J.V., ELKIN D.C., NICKERSON J. -

The blood volume in patients with arteriovenous fistulas. -

J. Clin. Invest., 1951, 30, 220-226.

- 61 - WENNESLAND R., BRAON E., HOPPER J.R., HODGES J.L., GUTTENTAG O.E., SCOTT K.G., TUCKER I.N., BRADLEY B.

Red cell plasma and blood volume in healthy men measured by radiochromonium Cr51, cell tagging and hematocrit : influence of age somatotype and habits of physical activity.

J. Clin. Invest., 1959, 38, n° 7, 1065-1077.

- 62 - WENNESLAND R., SHEPHERD R., NOMOF N., BRAUN E., HOPPER J., BRADLEY B. -

Distribution of Co an radio chromonium in blood an tissues of rabbit en dog. II. Radiochromonium. -

Proc. Soc. Exp. Biol., Med., 1957, 96, 533.

